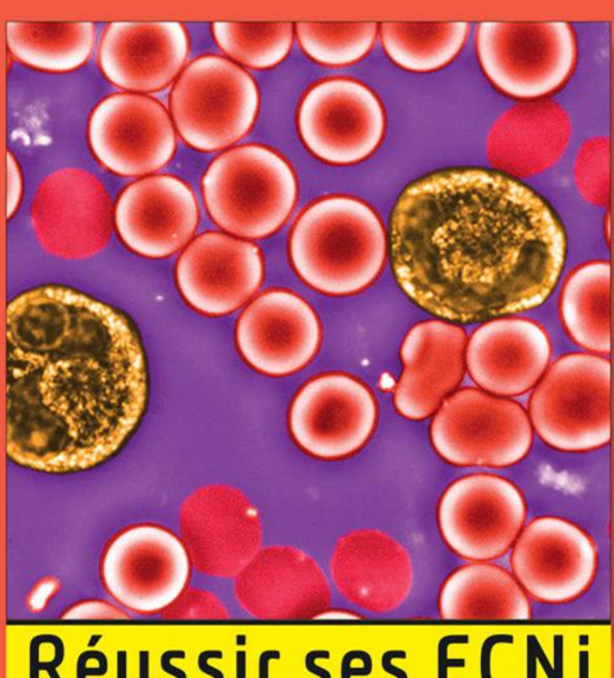


Société française d'hématologie



Hématologie

3e édition



Réussir ses ECNi

Le cours officiel
+ entraînements types corrigés

+ recommandations en ligne

ELSEVIER

Elsevier Masson

Hématologie

Dans la même collection

Anatomie pathologique, par le Collège français des pathologistes (CoPath). 2013, 416 pages.

Cardiologie, par le Collège national des enseignants de cardiologie – Société française de cardiologie (CNEC-SFC). 2e édition, 2014, 464 pages.

Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie, par le Collège hospitalo-universitaire français de chirurgie maxillo-faciale et stomatologie. 3e édition, 2014, 384 pages.

Dermatologie. Réussir les ECNi, par le CEDEF (Collège des enseignants en dermatologie de France). 7e édition, 2017, 440 pages.

Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques, par le CEEDMM (Collège des enseignants d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques). 3e édition, 2016, 616 pages.

Gériatrie, par le Collège national des enseignants de gériatrie (CNEG). 3e édition, 2014, 276 pages.

Gynécologie – Obstétrique, par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF). 3e édition, 2014, 504 pages.

Hépato-gastro-entérologie, par la Collégiale des universitaires en hépato-gastro-entérologie (CDU-HGE). 3e édition, 2015, 512 pages.

Imagerie médicale - Radiologie et médecine nucléaire, par le CERF (Collège des enseignants de radiologie de France) et le Collège national des enseignants de biophysique et de médecine nucléaire (CNEBMN). 2e édition, 2015, 632 pages.

Immunopathologie, par le Collège des enseignants d'immunologie, 2015, 328 pages. Médecine physique et de réadaptation par le Collège français des enseignants universitaires de médecine physique et de réadaptation. 5e édition, 2015, 312 pages.

Neurologie, par le Collège des enseignants de neurologie, 4e édition, 2016, 600 pages.

Neurochirurgie, par le Collège de neurochirurgie, 2016, 272 pages.

Nutrition, par le Collège des enseignants de nutrition. 2e édition, 2015, 256 pages.

Ophtalmologie, par le Collège des ophtalmologistes universitaires de France (COUF). 4e édition, 2017, 336 pages.

ORL, par le Collège français d'ORL et de chirurgie cervico-faciale. 4e édition, 2017, 432 pages.

Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales, par l'Association française des enseignants de parasitologie et mycologie (ANOFEL). 3e édition, 2013, 504 pages.

Pédiatrie, par A. Bourrillon, G. Benoist, le Collège national des professeurs de pédiatrie. 7e édition, 2017, 1016 pages.

Réanimation et urgences, par le Collège national des enseignants de réanimation (CNER). 4e édition, 2012, 676 pages.

Rhumatologie, par le Collège français des enseignants en rhumatologie (COFER), 2015, 560 pages.

Santé publique, par le Collège universitaire des enseignants de santé publique (CUESP). 3e édition, 2015, 464 pages.

Urologie, par le Collège français des urologues (CFU). 3e édition, 2015, 440 pages.

Hématologie

Sous l'égide de la

Société française d'Hématologie

Coordonné par :

Norbert Ifrah

Professeur des Universités-Médecin des Hôpitaux

Service des Maladies du Sang, CHU Angers

Marc Maynadié

Professeur des Universités-Médecin des Hôpitaux

Pôle de Biologie-Pathologie de CHU de Dijon, Plateau technique de biologie, Dijon

3e édition

Elsevier Masson

ELSEVIER

Elsevier Masson SAS, 65, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex, France

Hématologie

ISBN : 978-2-294-75108-0
e-ISBN : 978-2-294-75263-6

Collaborateurs à la présente édition

Coordination de l'ouvrage
Norbert Ifrah
Marc Maynadié
Avec la collaboration des membres du collège des enseignants d'Hématologie

Ont contribué à la réalisation de cet ouvrage :

Lionel Ades
Nadine Ajzenberg
Caroline Besson
Jean-Yves Cahn
Guillaume Cartron
Jacques Chiaroni
Philippe Colombat
Florence Cymbalistta
Lydie Da Costa
Eric Delabesse
Alain Delmer
Anne-Marie Fisher
Virginie Gandemer
Frédéric Garban
Loïc Garçon
Hervé Ghesghieres
Stéphane Giraudier
Steven Le Gouill
Yves Gruel
Eve-Anne Guery
Dominique Helley
Mathilde Hunault
Arnaud Jaccard
Chloé James
Bérangère Jolly
Olivier Kosmider
Thierry Lamy de la Chapelle
Xavier Leleu
Laurent Macchi
Pierre Morange
Philippe Nguyen
Florence Nguyen-Khac
France Pirenne
Claire Pouplard
Christine Robin
Philippe Rousselot

Jean-François Schved
Virginie Siguret
Sophie Susen
Catherine Thieblemont
Valérie Ugo
Caroline Vayne
Agnès Veyradier
Orianne Wagner Ballon
Loïc Ysebaert

Collaborateurs à la précédente édition

Coordination de l'ouvrage
Norbert Ifrah
Jean-Yves Cahn
Avec la collaboration des membres de la Commission de pédagogie de la Société française d'hématologie

Ont contribué à la réalisation de la précédente édition :

Nadine Ajzenberg
Georges Andreu
Vahid Asnafi
Hervé Avet-Loiseau
Francis Bauters
Carole Beaumont
Christian Binet
Jean-Michel Boiron
Dominique Bordessoule
Annie Borel-Derlon
Frank Bridoux
Jean-Yves Cahn
Nicole Casadevall
Patricia Chavarin
Philippe Colombat
Marie-Christine Copin
François Dreyfus
Patrick Fabrigli
Thierry Facon
Pierre Fenaux
Anne-Marie Fischer
Michaela Fontenay
Olivier Garraud
Bernard Grosbois
Yves Gruel
Marie-Claude Guinier
Denis Guyotat
Olivier Hérault
Roch Houot
Mathilde Hunault
Norbert Ifrah
Arnaud Jaccard
Jean-Pierre Jouet
Jean-Emmanuel Kahn

Jean-Jacques Kiladjian
Thierry Lamy
Véronique Leblond
Jean-Jacques Lefrère
Fanny Legrand
Tony Marchand
Noël Milpied
Pierre Emmanuel Morange
Philippe Moreau
Franck Morschhauser
Philippe Nguyen
Florence Nguyen-Khac
Lionel Prin
Sophie Raynaud
Christian Recher
Hélène Rouard
Gilles Salles
Clémentine Sarkozy
Aline Schmidt
Jean-François Schved
Gérard Socié
Marie-Dominique Tabone
Xavier Troussard
Valérie Ugo
William Vainchenker
Norbert Vey
Jean-Luc Wautier
Marc Zandecki

Table des matières

Collaborateurs à la présente édition V
Collaborateurs à la précédente édition VII
Abréviations XVII

I Hématologie cellulaire – Oncohématologie

1 Introduction à l'hématologie 3

I. Anatomie de la moelle osseuse 4
II. Anatomie des organes lymphoïdes 4
A. Organes lymphoïdes centraux : moelle et thymus 4
B. Organes lymphoïdes périphériques 5
III. Hématopoïèse : cellules souches 6
IV. Régulation de l'hématopoïèse 7
A. Facteurs de différenciation terminale 7
B. Facteurs actifs en amont 7
V. Physiologie des éléments figurés du sang 8
A. Globules rouges, ou hématies ou érythrocytes 8
B. Leucocytes 17
C. Plaquettes sanguines 21
VI. Exploration du sang et des organes hématopoïétiques 22
A. Hémogramme, ou numération-formule sanguine (NFS) 22
B. Exploration morphologique de la moelle osseuse 22
C. Immunophénotypage par cytométrie en flux 24
D. Cultures de progéniteurs hématopoïétiques 25
E. Étude cytogénétique et biologie moléculaire 25
F. Ponction et biopsie ganglionnaire 26
VII. Présentation schématique des principales hémopathies 26
A. Anomalies par excès de production intramédullaire ou au sein d'un organe lymphoïde 27
B. Anomalies par défaut de production intramédullaire 28
C. Anomalies constitutionnelles et acquises des hématies 30

2 Item 208 – UE 7 Hémogramme chez l'adulte et l'enfant : indications et interprétation 31

I. Indications 32
II. Valeurs normales 32
A. Hémoglobine et hématies 33
B. Leucocytes sanguins : numération 35
C. Leucocytes sanguins : formule 35
D. Plaquettes sanguines : numération 35
III. Principales anomalies de l'hémogramme 36
A. Anémies 36
B. Polyglobulies 37
C. Polynucléoses neutrophiles 37
D. Myélémies 38
E. Neutropénies 39
F. Hyperéosinophilies 40
G. Hyperbasophilies 40
H. Hyperlymphocytoses 40
I. Lymphopénies 41
J. Hypermonocytoses 42
K. Thrombopénies 42
L. Hyperplaquettoses ou thrombocytoses 43

3 Item 209 – UE 7 Anémie chez l'adulte et l'enfant 45
I. Définition 45
II. Syndrome anémique clinique 46
A. Interrogatoire 46
B. Signes liés à la baisse de l'hémoglobine circulante 47
C. Autres signes à rechercher 47
D. Examens biologiques d'orientation devant une symptomatologie anémique 48
III. Mécanismes des anémies 48
IV. Anémies microcytaires 50
A. Anémie par carence martiale 50
B. Anémie inflammatoire, ou anémie des maladies chroniques 52
C. Syndromes thalassémiques et hémoglobinoses microcytaires 52
D. Autres causes d'anémie microcytaire 54
V. Anémies normocytaires non régénératives 54
A. Anémies multifactorielles 54
B. Ponction médullaire 55
VI. Anémies normocytaires régénératives 56
A. Anémie post-hémorragie aiguë et régénération médullaire 56
B. Anémies hémolytiques 56
VII. Anémies macrocytaires 60
A. Anémies par carence en vitamine B12 61
B. Carences en folates 63
C. Traitement des anémies par carence en vitamine B12 ou en folates 64

4 Item 312 – UE 9 Leucémies aiguës 67
I. Facteurs étiologiques 67
II. Signes cliniques 68
A. Signes liés à l'insuffisance médullaire 68
B. Signes tumoraux 68
III. Signes biologiques et diagnostic 69
A. Hémogramme 69
B. Ponction médullaire 69
C. Autres examens 74
IV. Diagnostic différentiel 75
V. Formes cliniques 75
A. LA myéloïdes 75
B. LA lymphoblastiques 76
VI. Évolution et traitement 76
A. Évolution générale et pronostic 76
B. Moyens 77
C. Conduite du traitement 77
D. Résultats 78
E. Rechutes 78
VII. Conclusion 78

5 Item 313 – UE 9 Syndromes myélodysplasiques 81
I. Définition, physiopathologie 81
II. Facteurs étiologiques 82
III. Signes cliniques 82
A. Circonstances de découverte 82
B. Examen clinique 82
IV. Examens complémentaires à visée diagnostique 82
A. Hémogramme 82
B. Myélogramme 83
C. Examen cytogénétique 84
D. Biopsie médullaire 84
E. Autres examens biologiques 85
V. Diagnostic différentiel 86
VI. Évolution et facteurs pronostiques 87

VII. Traitement 87
A. Traitements de l'anémie des syndromes myélodysplasiques de faible risque 88
B. Traitement spécifique des syndromes myélodysplasiques de haut risque 88

6 **Item 314 – UE 9 Syndromes myéloprolifératifs** 91
I. Syndromes myéloprolifératifs : généralités 91
A. Définition et classification 91
B. Une physiopathologie commune 92
C. Circonstances de diagnostic 92
D. Évolution 92
II. Leucémie myéloïde chronique 93
A. Définition 93
B. Physiopathologie. 93
C. Circonstances du diagnostic 93
D. Diagnostic positif 93
E. Diagnostic différentiel 95
F. Complications et pronostic. 95
G. Principes du traitement. 96
III. Polyglobulie primitive 97
A. Définition 97
B. Physiopathologie. 98
C. Circonstances du diagnostic 99
D. Diagnostic positif 99
E. Diagnostic différentiel 101
F. Complications et pronostic. 103
G. Principes du traitement. 103
IV. Thrombocytémie essentielle 105
A. Définition 105
B. Physiopathologie. 106
C. Circonstances du diagnostic 106
D. Diagnostic positif 106
E. Diagnostic différentiel 107
F. Complications et pronostic. 108
G. Principes du traitement. 109

7 **Item 293 – UE 9 Agranulocytose médicamenteuse** 111
I. Définition et mécanismes 111
II. Diagnostic positif 112
A. Diagnostic clinique 112
B. Diagnostic biologique 113
C. Enquête étiologique en cas d'agranulocytose aiguë médicamenteuse 114
III. Diagnostic différentiel 115
IV. Prise en charge d'une agranulocytose fébrile 115
V. Évolution 116
A. Agranulocytose dans le cadre d'une aplasie médullaire postchimiothérapique. 116
B. Agranulocytose dans le cadre d'une aplasie médullaire médicamenteuse accidentelle 116
C. Agranulocytose aiguë médicamenteuse 116

8 **Item 315 – UE 9 Leucémie lymphoïde chronique** 119
I. Diagnostic positif. 119
A. Circonstances de découverte 119
B. Présentation clinique 120
C. Diagnostic positif 120
D. Autres cadres nosologiques 122
II. Diagnostic différentiel 122
III. Pronostic et évolution 123
A. Classification clinico-biologique de Binet. 123
B. Indications thérapeutiques 123
C. Marqueurs pronostiques et prédictifs 124
IV. Complications 124
A. Infections : les complications majeures 124
B. Anémie hémolytique auto-immune, thrombopénie auto-immune 124

C. Insuffisance médullaire 125
D. Syndrome de Richter 125
E. Cancers secondaires 125
V. Notions sur le traitement 125

9 Item 317 – UE 9 Myélome multiple 127
I. Diagnostic positif 127
A. Principaux signes cliniques 127
B. Principaux signes biologiques 128
C. Signes radiologiques 130
D. Formes cliniques 133
II. Diagnostic différentiel 134
III. Facteurs pronostiques du myélome 135
IV. Principales complications 135
V. Traitement 137
A. Traitement antitumoral 137
B. Traitement symptomatique 137
C. Évolution sous traitement 138
VI. Conclusion 139

10 Item 217 – UE 7 Amyloses 141
I. Épidémiologie 141
II. Diagnostic 142
A. Quand suspecter une amylose ? 142
B. Diagnostic positif d'amylose 142
C. Diagnostic du type d'amylose 143
III. Diagnostic différentiel 144
IV. Pathologies associées et examens complémentaires 144
A. Amylose AL 144
B. Amylose AA 145
V. Manifestations cliniques 145
A. Amylose AL 145
B. Amylose AA 148
VI. Traitement 148
A. Traitement spécifique 148
B. Traitements symptomatiques des différentes atteintes 149

11 Item 216 – UE 7 Adénopathie superficielle 151
I. Diagnostic d'adénopathie 151
A. Circonstances de découverte 151
B. Diagnostic positif 151
II. Démarche étiologique 152
A. Éléments de cette démarche 152
B. Démarche étiologique en présence d'une adénopathie isolée 153
C. Démarche étiologique en présence d'une poly-adénopathie 155
III. Adénopathies chez l'enfant 155

12 Item 316 – UE 9 Lymphomes malins 157
I. Épidémiologie 157
II. Physiopathologie 157
III. Étiologies 158
IV. Circonstances de découverte 158
V. Examens nécessaires pour le bilan clinique initial, d'extension et préthérapeutique 159
A. Bilan clinique 159
B. Bilan d'extension 160
C. Examens préthérapeutiques 160
VI. Étude du ganglion prélevé 161
A. Examen morphologique 162
B. Analyse cytologique 162
C. Analyse immunophénotypique 162
D. Analyse cytogénétique 162
E. Analyse moléculaire 162

VII. Les différents sous types de lymphomes . . . 163
A. Les lymphomes Hodgkiniens . . . 163
B. Les lymphomes à petites cellules B . . . 164
C. Les lymphomes diffus à grandes cellules B . . . 166
D. Les lymphomes de Burkitt . . . 166
E. Les lymphomes T . . . 167
F. Les lymphomes lymphoblastiques . . . 167

13 Item 213 – UE 7 Syndrome mononucléosique . . . 169
I. Hémogramme et examen du frottis sanguin . . . 169
A. Hémogramme . . . 169
B. Examen du frottis sanguin . . . 169
II. Étiologies . . . 170
A. Mononucléose infectieuse . . . 170
B. Infection à CMV . . . 172
C. Toxoplasmose . . . 173
D. Autres causes moins fréquentes de syndromes mononucléosiques . . . 173
III. Évolution . . . 174

14 Item 272 – UE 8 Splénomégalie . . . 177
I. Rappel anatomofonctionnel . . . 177
II. Circonstances de découverte . . . 178
III. Diagnostic de la splénomégalie . . . 178
A. Comment palper la rate . . . 178
B. Diagnostic différentiel à la palpation . . . 178
C. Confirmation de la splénomégalie par l'imagerie . . . 179
IV. Diagnostic étiologique . . . 179
A. Démarche clinique initiale . . . 180
B. Prescription d'examens complémentaires . . . 181
C. Ce que l'hémogramme peut apporter . . . 181
D. Autres examens à prescrire dans un second temps, et séquentiellement . . . 182
V. Splénomégalie isolée sans signe d'orientation . . . 182
A. Examen de la moelle osseuse . . . 182
B. Si toutes les investigations sont négatives . . . 183
VI. Splénectomie à visée diagnostique . . . 183
VII. Prévention et prise en charge des complications infectieuses des splénectomisés . . . 183
A. Prophylaxie . . . 183
B. Traitement de la fièvre du patient splénectomisé . . . 183

15 Item 214 – UE 7 Éosinophilie . . . 185
I. Diagnostic d'une hyperéosinophilie . . . 186
A. Circonstances de découverte . . . 186
B. Diagnostic positif . . . 186
II. Démarche étiologique . . . 186
A. Éléments de cette démarche . . . 186
B. Démarche étiologique en présence d'une HE « réactionnelle » . . . 188
C. Démarche étiologique en présence d'une HE « primitive » . . . 191

16 Item 210 – UE 7 Thrombopénie . . . 193
I. Circonstances de découverte de la thrombopénie . . . 193
A. Lors d'un syndrome hémorragique . . . 193
B. En l'absence de syndrome hémorragique . . . 193
II. Diagnostic positif . . . 194
III. Diagnostic différentiel . . . 194
IV. Diagnostic de gravité . . . 194
V. Diagnostic étiologique . . . 195
A. Thrombopénies périphériques . . . 195
B. Thrombopénies centrales . . . 197
C. Thrombopénies constitutionnelles . . . 197

VI. Quelques situations particulières . . . 197
A. Thrombopénies chez la femme enceinte . . . 197
B. Thrombopénies chez le nouveau-né . . . 198
C. Thrombopénies dans un contexte de transfusions sanguines . . . 198

17 Item 211 – UE 7 Purpuras . . . 201
I. Diagnostic . . . 201
A. Diagnostic de gravité . . . 201
B. Diagnostic différentiel . . . 202
C. Nuances sémiologiques . . . 202
II. Purpuras plaquettaires . . . 202
A. Purpuras par thrombopénie . . . 202
B. Purpuras par thrombopathies constitutionnelles ou acquises . . . 202
III. Purpuras vasculaires . . . 203
A. Purpura par anomalies constitutionnelles du vaisseau . . . 203
B. Purpura par atrophie des tissus de soutien des vaisseaux cutanés . . . 204
C. Purpura du scorbut . . . 204
D. Purpura infectieux . . . 204
E. Purpuras par vascularite et par un mécanisme immunologique avec complexes immuns . . . 205

18 Item 198 – UE 7 Biothérapies et thérapies ciblées . . . 209
I. Thérapies cellulaires . . . 209
A. Cellules souches hématopoïétiques . . . 209
B. Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques . . . 211
C. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques . . . 213
II. Thérapies ciblées . . . 215
A. Agents différenciants (acide tout *trans*-rétinoïque, ATRA) . . . 216
B. Anticorps monoclonaux . . . 217
C. Inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK) . . . 220
D. Inhibiteurs de mTOR . . . 222
E. Inhibiteurs du protéasome . . . 224
F. Immunomodulateurs de la famille des IMiD® (thalidomide, lenalidomide et pomalidomide) . . . 224
G. Agents ciblant la régulation épigénétique . . . 226

II Hémostase

19 Hémostase : physiologie et exploration en pratique courante . . . 233
I. Hémostase primaire . . . 233
A. Cellules et facteurs impliqués . . . 234
B. Déroulement du processus . . . 234
II. Coagulation . . . 235
A. Cellules et facteurs impliqués . . . 235
B. Activation de la coagulation . . . 235
C. Inhibition de la coagulation . . . 238
III. Fibrinolyse . . . 239
IV. Exploration de l'hémostase . . . 239
A. Tests explorant l'hémostase primaire . . . 239
B. Tests explorant la coagulation . . . 240
C. Tests explorant la fibrinolyse . . . 243

20 Item 212 – UE 7 Syndrome hémorragique d'origine hématologique . . . 245
I. Conduite de l'interrogatoire et de l'examen clinique en présence d'un syndrome hémorragique . . . 245
A. Interrogatoire . . . 245
B. Examen clinique . . . 246
II. Examens biologiques d'orientation : comment les interpréter ? . . . 246
A. Temps de céphaline + activateur (TCA) . . . 246
B. Temps de Quick (TQ) . . . 247
C. Le temps d'occlusion plaquettaire sur PFA-100 ou 200 . . . 247

III. Diagnostic d'un syndrome hémorragique acquis ou constitutionnel dû a une pathologie de l'hémostase primaire . . . 247
A. Thrombopathies . . . 248
B. Maladie de Willebrand . . . 248
C. Saignements secondaires à une anomalie vasculaire . . . 250
IV. Diagnostic d'un syndrome hémorragique dû à une anomalie acquise de la coagulation . . . 250
A. Insuffisance hépatocellulaire . . . 250
B. Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) . . . 251
C. Hypovitaminose K . . . 253
D. Anticorps anti-VIII acquis ou hémophilie acquise . . . 254
V. Diagnostic d'un syndrome hémorragique dû à une pathologie constitutionnelle de la coagulation . . . 255
A. Hémophilie . . . 255
B. Autres déficits constitutionnels de la coagulation, en dehors de l'hémophilie . . . 256

21 Item 224 – Place du laboratoire dans le diagnostic et la prise en charge de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire . . . 259
I. Apport du dosage des D-dimères pour le diagnostic de la thrombose veineuse profonde et/ou de l'embolie pulmonaire . . . 259
II. Indications et limites du bilan de « thrombophilie » . . . 260
A. Facteurs biologiques de risque acquis . . . 260
B. Facteurs de risque constitutionnels de thrombose . . . 261

22 Item 326 – UE 10 Prescription et surveillance d'un traitement antithrombotique . . . 263
I. Héparines . . . 263
A. Pharmacocinétique et mode d'administration . . . 264
B. Surveillance biologique . . . 264
C. Prescrire et surveiller un traitement héparinique à visée prophylactique antithrombotique chez un sujet à risque . . . 265
D. Prescrire et surveiller un traitement héparinique d'une thrombose constituée . . . 267
II. Antivitamine K . . . 268
A. Mécanisme d'action . . . 268
B. Formes pharmaceutiques . . . 269
C. Pharmacocinétique et pharmacodynamie . . . 269
D. Surveillance biologique d'un traitement par AVK . . . 269
E. Interactions alimentaires, médicamenteuses et génétiques . . . 270
F. Prescrire et surveiller un traitement par antivitamine K . . . 270
III. Anticoagulants oraux directs . . . 271
A. Pharmacocinétique . . . 271
B. Indications . . . 271
C. Posologie d'administration . . . 272
D. Surveillance biologique . . . 273

23 Item 326 – UE 10 Accidents des anticoagulants . . . 275
I. Syndrome hémorragique sous anticoagulant . . . 276
A. Diagnostiquer un accident des anticoagulants . . . 276
B. Conduite à tenir en cas de surdosage aux AVK . . . 276
C. Conduite à tenir en cas de saignement sous héparines (HNF, HBPM) . . . 277
D. Anticoagulants oraux directs (AOD) . . . 278
II. Autres complications des héparines . . . 278
A. Thrombopénie induite par l'héparine . . . 278
B. Ostéoporose et autres complications rares . . . 279

III Hémobiologie Transfusion

24 Transfusion sanguine . . . 283
I. Contexte . . . 283
II. Question de la nécessité du sang et des substituts possibles . . . 284
III. Chaîne transfusionnelle . . . 284

IV. Circuit du don du sang (du donneur au receveur) 285
A. Promotion pour le don de sang 285
B. Prélèvement 285
C. Préparation des PSL et du plasma de fractionnement 286
D. Qualification biologique des dons 286
E. Contrôle de la qualité des produits 287
F. Immunohématologie chez les receveurs de PSL 287
G. Cas particulier de la transfusion en urgence 288
H. Différents PSL 289
I. Principaux MDS 290
J. Délivrance et conseil transfusionnel 291
K. Acte transfusionnel 292
V. Hémovigilance 293
VI. Coût des produits sanguins labiles et des médicaments dérivés du sang, analyse risque/bénéfice 293
VII. Systèmes de sécurité et surveillance 294
Annexe – Notions de base sur les systèmes de groupes sanguins et tissulaires et les anticorps dirigés contre ces groupes 294
Systèmes de groupes sanguins érythrocytaires 295
Systèmes de groupes sanguins plaquettaires 296
Systèmes de groupes sanguins leucocytaires 296

25 Item 325 – UE 10 Transfusion sanguine et produits dérivés du sang : indication, complications, hémovigilance 299
I. Risques transfusionnels, règles de prévention, principes de traçabilité et d'hémovigilance 299
A. Principaux accidents immunologiques de la transfusion 299
B. Principaux accidents non immunologiques de la transfusion 302
C. Principes de traçabilité et d'hémovigilance 304
II. Prescrire une transfusion des dérivés du sang 306
A. En préalable : connaître les indications des transfusions de PSL 306
B. Prescrire la transfusion 308
C. Délivrance de la prescription 308
D. Réalisation de l'acte transfusionnel 309
III. Appliquer les mesures immédiates en cas de transfusion mal tolérée 310
A. En préalable : gestes qui s'imposent après toute transfusion 310
B. Signes d'intolérance 310

IV Entraînement

26 Dossiers progressifs 315
Énoncés et questions 315

27 Dossiers progressifs 343
Réponses 343

28 QRM 351
Questions 351
Réponses 366

Index 371

Abréviations

ABL	Abelson
ABPA	Aspergillose bronchopulmonaire allergique
ADC	*Antibody Drug Conjugates*
ADCC	Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps
ADP	Adénosine diphosphate
AGM	Aorte-gonades-mésonephros
AHAI	Anémie hémolytique auto-immune
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de santé du médicament et des produits de santé
AOD	Anticoagulants oraux directs
AREB	Anémie réfractaire avec excès de blastes
ARS	Agence régionale de santé
ARSI	Anémie réfractaire sidéroblastique idiopathique
AT	Antithrombine
ATRA	Acide tout *trans*-rétinoïque
ATTR	Amylose par dépôts de transthyrétine
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
AVK	Antivitamine K
BCR	*Break point Cluster Region* ou *B-Cell Receptor,* selon contexte
β_2-GPI	β2-glycoprotéine I
β_2m	β2-microglobuline
BFU-E	*Burst Forming Unit-Erythroid*
BTK	*Bruton's tyrosine kinase*
CALR	Calréticuline
CCMH	Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CCP	Concentré de complexe prothrombinique
CD	Classe de différenciation
CFU-E	*Colony-Forming Unit Erythroid*
CFU-G	*Colony-Forming Unit Granulocyte*
CFU-GEMM	*Colony-Forming Unit Granulocyte-Erythroid-Megakaryocyte-Monocyte*
CFU-GM	*Colony-Forming Unit Granulocyte-Monocyte*
CFU-M	*Colony-Forming Unit Monocyte*
CGH	Hybridation génomique comparative
CGR	Concentré de globules rouges
CIVD	Coagulation intravasculaire disséminée
CME	Commission médicale d'établissement
CMV	Cytomégalovirus
CP	Concentré plaquettaire
CPA	Concentré plaquettaire d'aphérèse
CPS	Concentré plaquettaire standard
CRAB	HyperCalcémie, insuffisance Rénale, Anémie et atteinte osseuse *(Bone disease)*
CRH	Coordonnateur régional d'hémovigilance
CSH	Cellule souche hématopoïétique
CSTH	Comité de sécurité transfusionnelle et d'hémovigilance
CTSA	Centre de transfusion sanguine des armées
DMT1	*Divalent Metal Transporter 1*

DMU	Dispositif médical à usage unique
DNMP	*DNA methyltransferase*
DPG	2,3-Diphosphoglycérate
DRESS	*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*
DUV	Dépôt d'urgence vitale
EBNA	*Epstein-Barr Nuclear Antigen*
EBV	Virus d'Esptein-Barr
ECG	Électrocardiogramme
ECP	*Eosinophil Cationic Protein*
EDN	*Eosinophil-Derived Neurotoxin*
EDTA	Acide éthylène diamine tétra-acétique
EFS	Établissement français du sang
EIR	Effet indésirable « receveur »
EPCR	*Endothelial Protein C Receptor*
EPO	Érythropoïétine
EPS	Électrophorèse des protéines sériques
EPU	Électrophorèse des protéines urinaires
ESB	encéphalopathie spongiforme bovine
ETS	Établissement de transfusion sanguine
F4P	Facteur 4 plaquettaire
FAB	Franco-américano-britannique (classification)
FD	Fiche de délivrance
FEIR	Fiche d'effet indésirable receveur
FHR	Facteur héréditaire de risque (de thrombose)
FI	Facteur intrinsèque
FIG	Fiche d'incident grave
FISH	Fluorescence *in situ* après hybridation
FLIPI	*Follicular Lymphoma International Prognostic Index*
FT	Facteur tissulaire
FVIIa	Facteur VII activé
G6PD	Glucose-6-phosphate déshydrogénase
GBEA	Guide de bonne exécution des analyses
G-CSF	*Granulocyte-Colony Stimulating Factor*
GM-CSF	*Granulocyte-Macrophage-Colony Stimulating Factor*
GVH	Réaction greffon contre hôte
HAT	Histones acétyl-transférase
HBPM	Héparine de bas poids moléculaire
HDACi	Inhibiteur d'histones désacétylase
HE	Hyperéosinophilie
HELLP	*Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets*
HES	Hémalun-Éosine-Safranine
HLA	*Human Leukocyte Antigen*
HNA	*Human Neutrophil Antigens*
HNF	Héparine non fractionnée
HPA	*Human Platelet Antigen*
HPN	Hémoglobinurie paroxystique nocturne
HRM	*High Resolution Melting*
HSP	*Heat Shock Proteins*
IDE	Infirmier(e) diplômé(e) d'État
Ig	Immunoglobuline
IκB	*Inhibitor of NKκB*

IL Interleukine
IMiD® *Immunomodulatory drugs*
INR *International Normalized Ratio*
IPI Index pronostique international
IPSS *International Prognosis Scoring System*
IRM Imagerie par résonance magnétique
ISI Index de sensibilité internationale
IVIG Immunoglobuline polyvalente intraveineuse
JAK Janus kinase
KL *Kit Ligand*
LA Leucémie aiguë
LAL Leucémie aiguë lymphoblastique
LAM Leucémie aiguë myéloïde
LAP Leucémie aiguë promyélocytaire
LDH Lactate déshydrogénase
LLC Leucémie lymphoïde chronique
LMC Leucémie myéloïde chronique
LMMC Leucémie myélomonocytaire chronique
MALT *Mucosae Associated Lymphoma Tissue*
MBP *Major Basic Protein*
MCPS Mélanges de concentrés plaquettaires standards
M-CSF *Macrophage-Colony Stimulating Factor*
MDS Médicament dérivé du sang
MFP Myélofibrose primitive
MGG Coloration de May-Grünwald et Giemsa
MGUS *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*
MNI Mononucléose infectieuse
MRE *Myeloma related event*
MTEV Maladie thromboembolique veineuse
mTOR *Mammalian Target Of Rapamycin*
NARES *Non Allergic Rhinitis with Eosinophilia*
NFκB *Nuclear Factor-kappa B*
NFS Numération-formule sanguine
NK *Natural Killer*
OAP OEdème aigu du poumon
OMS Organisation mondiale de la santé
PAI *Plasminogen Activator Inhibitor*
PAS Pression artérielle systolique
PC Protéine C
PCa Protéine C activée
PCR *Polymerase Chain Reaction*
PDF Produits de dégradation de la fibrine
PFC Plasma frais congelé (plasma frais thérapeutique)
PML *Promyelocytic Leukemia*
PNN Polynucléaires neutrophiles
PNE Polynucléaires éosinophiles
POEMS Polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, protéine monoclonale, lésions cutanées (*Skin*)
PS Protéine S
PSL Produit sanguin labile
PTAI Purpura thrombopénique auto-immun

PTI	Purpura thrombopénique immunologique
PTT	Purpura thrombocytopénique thrombotique
PVA	Plasma viroatténué
PVA-BM	Plasma viroatténué traité par le bleu de méthylène
PVA-SD	Plasma viroatténué traité par solvant-détergent
RAI	Recherche d'agglutinines irrégulières
RAR	*Retinoic Acid Receptor*
RCP	Résumé des caractéristiques de produits
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RFNH	Réaction fébrile non hémolytique
SA	Semaines d'aménorrhée
SAA	Protéine sérique amyloïde A
sc	*Single chain*
SCF	*Stem Cell Factor*
SCSTH	Sous-commission à la sécurité transfusionnelle hospitalière
SDF1	*Stromal cell-Derived Factor-1*
SHE	Syndrome hyperéosinophilique
SHU	Syndrome hémolytique et urémique
SLP	Syndromes lymphoprolifératifs
SMP	Syndromes myéloprolifératifs
ST	Sang total
TACO	*Transfusion-Associated Circulatory Overload*
TC I	Transcobalamine I
TCA	Temps de céphaline + activateur
TCK	Temps de céphaline + kaolin
TCMH	Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
TCR	*T-Cell Receptor*
TDM	Tomodensitométrie
TEP-scan	Tomographie par émission de positons
TFPI	*Tissue Factor Pathway Inhibitor*
THF	Tétrahydrofolates
TIH	Thrombopénie induite par l'héparine
TNF	*Tumor Necrosis Factor*
TOP	Temps d'occlusion plaquettaire
TP	Taux de prothrombine
t-PA	*Tissue Plasminogen Activator*
TPO	Thrombopoïétine
TQ	Temps de Quick
TRALI	*Transfusion-Related Acute Lung Injury*
TS	Temps de saignement
TVP	Thrombose veineuse profonde
u-PA	*Urokinase-type Plasminogen Activator*
VA	Viroatténuation
VCA	*Virus Capsid Antigen*
VGM	Volume globulaire moyen
VGT	Volume globulaire total
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
vMCJ	Variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob
VS	Vitesse de sédimentation
VPT	Volume plasmatique total
vWF	Facteur Willebrand
XLP	*X-linked LymphoProliferative syndrome*

I

Hématologie cellulaire – Oncohématologie



This page intentionally left blank

CHAPITRE

1

Introduction à l'hématologie

I. Anatomie de la moelle osseuse
II. Anatomie des organes lymphoïdes
III. Hématopoïèse : cellules souches
IV. Régulation de l'hématopoïèse
V. Physiologie des éléments figurés du sang
VI. Exploration du sang et des organes hématopoïétiques
VII. Présentation schématique des principales hémopathies

Le sang est une suspension cellulaire dont la couleur rouge est due à la présence très majoritaire de globules rouges, ou hématies, riches en hémoglobine. Les cellules sont en suspension dans le plasma, un liquide complexe constitué d'eau, de sels minéraux et de molécules organiques. Après coagulation, le plasma dépourvu de fibrinogène constitue le sérum.

Le sang apparaît chez l'homme dès le vingt et unième jour de l'embryogenèse, en même temps que les premiers vaisseaux. Il est produit dans l'AGM (aorte-gonades-mésonéphros) et le sac vitellin (origine mésodermique). Entre le deuxième et le septième mois de la vie, le foie et la rate prennent la relève, et ce n'est que dans les deux derniers mois de la vie intra-utérine que la moelle osseuse devient le site prédominant de la formation du sang (figure 1.1). Après la naissance, la moelle est le site exclusif de production sanguine. Progressivement, au cours de l'enfance, le tissu hématopoïétique des os longs est remplacé par du tissu adipeux, avec pour conséquence chez l'adulte une localisation des trois quarts de la moelle osseuse hématopoïétique dans les os plats (bassin, sternum) et les vertèbres.

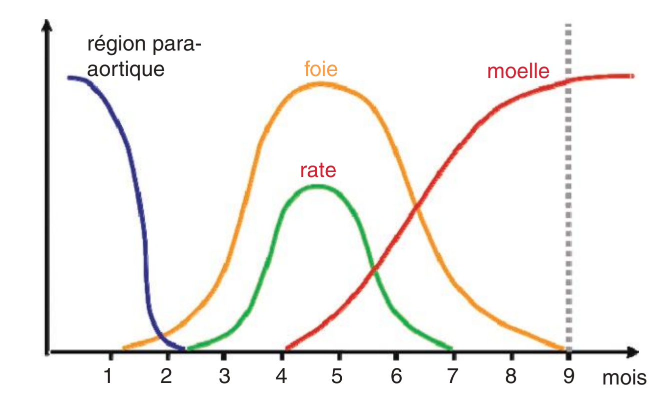


Fig. 1.1. Localisation de l'hématopoïèse chez l'embryon et le fœtus.

I. Anatomie de la moelle osseuse

La moelle osseuse hématopoïétique fonctionne dans un espace contraint (cadre osseux), non extensible et très richement vascularisé. L'examen au microscope d'une biopsie ostéo-médullaire met en évidence les travées osseuses, des espaces adipeux et des amas de cellules hématopoïétiques entourant des sinus vasculaires. Les cellules hématopoïétiques établissent des relations étroites avec le micro-environnement médullaire, plus particulièrement avec la matrice protéique extracellulaire (fibronectine, laminine, collagènes, etc.) et les cellules stromales, avec lesquelles elles interagissent *via* des molécules d'adhérence. Les cellules les plus immatures sont fixées aux cellules stromales au sein de niches hématopoïétiques, et leur maturation/différenciation favorise la libération dans le flux sanguin des cellules différenciées *via* la modification de l'expression des facteurs d'ancrage au micro-environnement (figure 1.2).

II. Anatomie des organes lymphoïdes

A. Organes lymphoïdes centraux : moelle et thymus

La moelle comprend un tissu lymphoïde diffus, non folliculaire, en étroite interaction avec le micro-environnement médullaire.

Le thymus a une structure non folliculaire, avec des lobules comprenant une zone corticale, riche en thymocytes immatures ($CD3^+$ $CD4^+$ $CD8^+$), et une zone médullaire dans laquelle les thymocytes sont des lymphocytes T matures $CD3^+$ $CD4^+$ ou $CD3^+$ $CD8^+$. Ces cellules quittent ensuite le thymus par voie sanguine pour migrer vers les organes lymphoïdes périphériques (figure 1.3). Apparu dès la sixième semaine chez l'embryon, le thymus diminue progressivement après la naissance, involue à partir de la puberté et persiste à l'état de traces jusqu'à 60 ans environ.

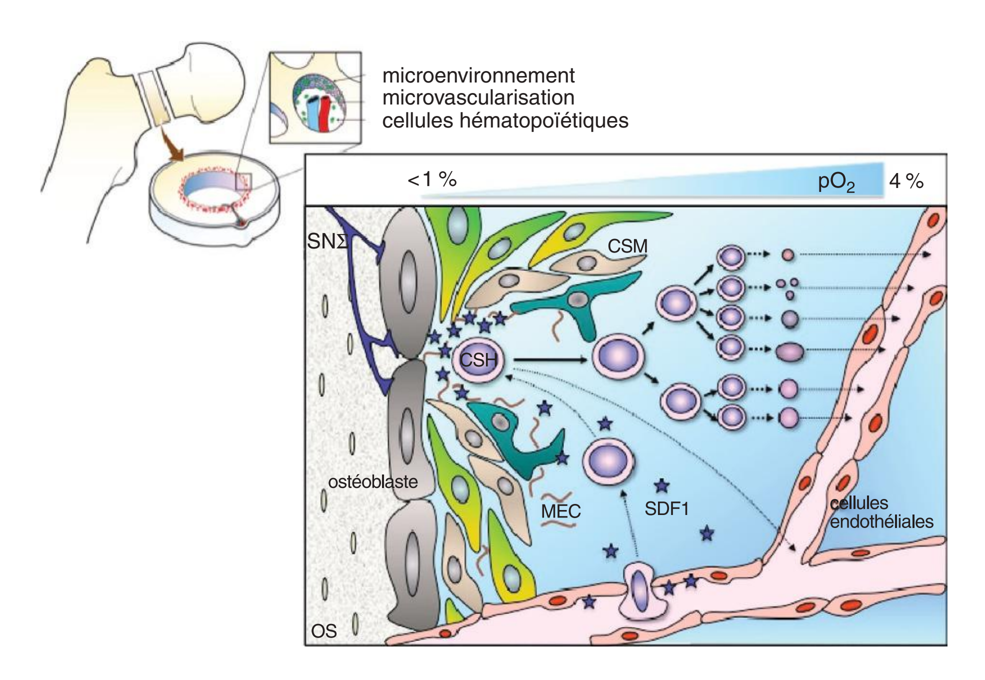


Fig. 1.2. Le microenvironnement médullaire et la niche hématopoïétique.

CSH, cellule souche hématopoïétique ; CSM, cellule souche mésenchymateuse ; MEC, matrice extracellulaire ; SNΣ, système nerveux sympathique ; SDF1, *Stromal Cell-Derived Factor 1*.

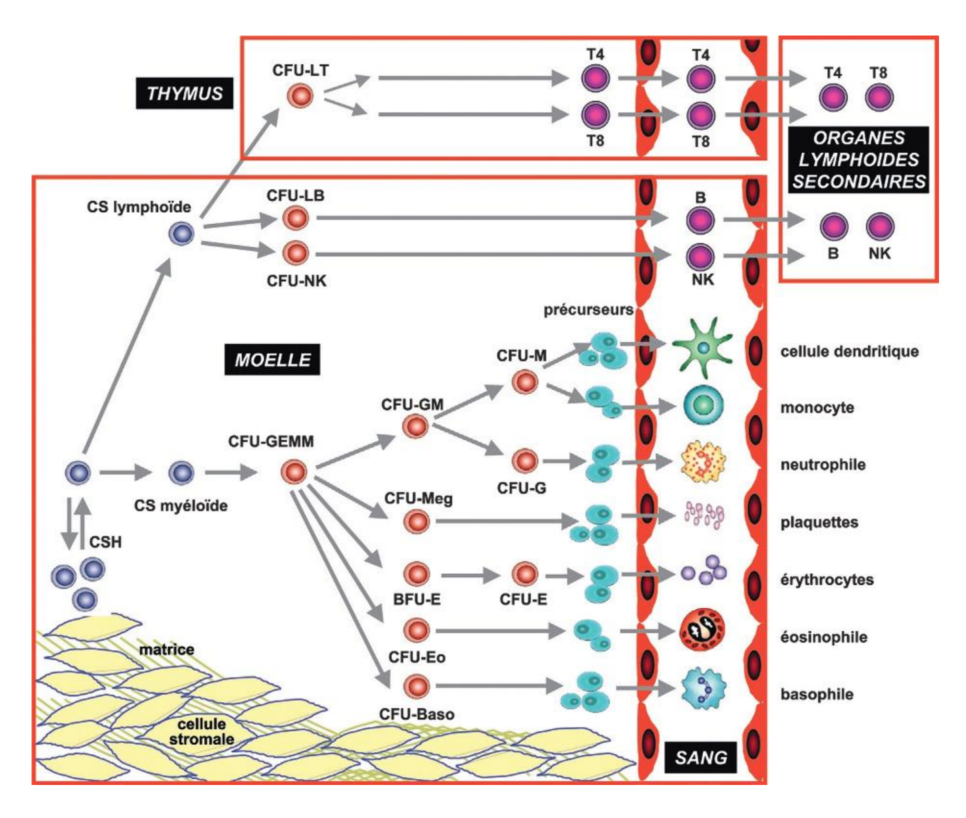


Fig. 1.3. Cascade hématopoïétique.
Les progéniteurs clonogéniques (en anglais CFU, *Colony-Forming Unit*) sont principalement : la CFU-GEMM (*Granulocytic-Erythroid-Megakaryocytic-Monocytic*), la CFU-GM, la CFU-G, la CFU-M, le progéniteur commun mégacaryocytaire et érythroblastique MEP, le BFU-E (*Burst-Forming Unit Erythroid*), le BFU-Mk (mégacaryocytaire), et les CFU-Eo (éosinophile) et CFU-Baso (basophiles).

B. Organes lymphoïdes périphériques

Les organes lymphoïdes périphériques comprennent les ganglions lymphatiques, la rate, les amygdales, le tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT, *Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*) et le système lymphoïde cutané. On retrouve en outre des lymphocytes dans presque tous les organes (sauf le système nerveux central).

Sur le plan anatomique, il existe sous la capsule ganglionnaire un sinus dans la continuité des lymphatiques afférents. Sous le sinus, le parenchyme ganglionnaire comprend successivement, de l'extérieur vers le centre :

- une zone corticale externe comprenant les follicules lymphoïdes (lymphocytes B) ;
- une zone paracorticale avec les lymphocytes T et les cellules dendritiques ;
- une zone médullaire pauvre en cellules.

Il existe deux types de follicules ganglionnaires :

- les follicules primaires (non stimulés) : lymphocytes B au repos et cellules dendritiques ;
- les follicules secondaires (après stimulation antigénique), qui comprennent trois zones, de la périphérie vers le centre :
  - le manteau, reste du follicule primaire ;
  - le centre germinatif, avec :
    - une zone sombre centroblastique (grandes cellules à noyau non clivé), siège de la prolifération lymphoïde et de la commutation isotypique ;
    - une zone claire centrocytique (petites cellules à noyau clivé), siège de la sélection des lymphocytes par l'antigène, puis de leur différenciation en lymphocytes B mémoire et en plasmocytes.

La rate est un organe hématopoïétique jusqu'au neuvième mois de la vie intra-utérine. Elle comprend la pulpe rouge majoritaire, constituée de sinus veineux et des cordons de Billroth, et la pulpe blanche péri-artériolaire, constituée de manchons lymphoïdes (lymphocytes T) et de follicules lymphoïdes à leur périphérie. La zone marginale entourant les manchons lymphoïdes et les follicules est riche en lymphocytes et macrophages.

III. Hématopoïèse : cellules souches

Le système hématopoïétique doit produire tout au long de la vie des cellules spécialisées en quantité très importante pour assurer le renouvellement des cellules lymphoïdes (lymphocytes) et myéloïdes (érythrocytes, plaquettes sanguines, polynucléaires et monocytes). Tous les éléments figurés du sang proviennent de cellules souches hématopoïétiques (CSH) qui, par définition, assurent deux fonctions : leur propre renouvellement (ou autorenouvellement) et la production de cellules différenciées. Au cours de l'embryogenèse, l'autorenouvellement prédominant est dit d'« expansion », avec une division cellulaire symétrique (une cellule souche produit deux cellules souches) permettant l'amplification du pool de cellules souches. Après la naissance, l'autorenouvellement est dit « de maintien », avec une division cellulaire asymétrique produisant une cellule souche et un progéniteur qui s'engagera dans la différenciation cellulaire. D'autres cellules souches sont présentes dans la moelle osseuse : les cellules souches mésenchymateuses, qui sont à l'origine des cellules du stroma médullaire, des ostéoblastes, des adipocytes et des cellules musculaires lisses.

La cascade hématopoïétique (figure 1.3) comprend trois compartiments : les progéniteurs hématopoïétiques, les précurseurs et les cellules différenciées. Les CSH correspondent à une sous-population très minoritaire de progéniteurs immatures multipotents capable de reconstituer à long terme une hématopoïèse complète (lymphoïde et myéloïde) après myéloablation. Les cellules souches au sein des niches hématopoïétiques ne font que très peu de mitoses et sont très majoritairement dans un état de quiescence, permettant en cela de les protéger des effets délétères des traitements antimitotiques (chimiothérapies) utilisés à doses conventionnelles. Les progéniteurs expriment à leur surface la sialomucine CD34. Les cellules $CD34^+$ représentant environ 1 % des cellules mononucléées médullaires et l'absence d'expression de CD38 caractérise la fraction des progéniteurs les plus immatures (cellules $CD34^+$ $CD38^-$). La capacité d'autorenouvellement des progéniteurs diminue avec leur maturation (par exemple : cellule souche multipotente > cellule souche myéloïde > CFU-GEMM > CFU-GM > CFU-G). Les CSH présentent deux caractéristiques importantes mises à profit en thérapie cellulaire (greffe) : elles résistent à la congélation à – 196 °C (azote liquide) et elles sont capables de migrer dans la circulation sanguine, ce qui permet de les collecter par cytaphérèse dans des voies veineuses périphériques (cellules souches périphériques).

Les progéniteurs ne sont pas identifiables morphologiquement et leur quantification nécessite des techniques spécialisées de culture cellulaire. Leurs noms (par exemple, BFU-E, *Burst-Forming Unit-Erythroid*) correspondent aux caractéristiques morphologiques des colonies obtenues *in vitro* à partir de ces progéniteurs alors dits « clonogéniques » (capables de former des colonies). Ainsi, dans la lignée érythroïde, la colonie issue d'une BFU-E est formée de plusieurs amas cellulaires rougeâtres « éclatés » d'érythroblastes. Dans chaque lignée, les progéniteurs les plus matures (CFU-E, CFU-G, CFU-M, CFU-Meg, etc.) se différencient en précurseurs, dont les caractéristiques morphologiques permettent l'identification dans la moelle (myélogramme) comme dans le sang en cas de myélémie ou d'érythroblastémie (frottis sanguin). Leurs noms correspondent aux caractéristiques morphologiques des cellules elles-mêmes et sont terminés par le suffixe « -blaste » (par exemple, érythroblastes dans la lignée érythroïde), témoignant de leur caractère jeune ou immature morphologiquement – attention ! le terme « blastes » utilisé seul désigne *a priori* des cellules malignes. Au terme de leur différenciation, les précurseurs deviennent des cellules matures spécialisées qui quittent le compartiment médullaire et rejoignent la circulation sanguine.

IV. Régulation de l'hématopoïèse

La production médullaire quotidienne atteint 200×10^9 érythrocytes, 100×10^9 plaquettes et 50×10^9 polynucléaires neutrophiles. Elle est très finement régulée pour permettre une adaptation de chaque lignée en fonction de ses besoins propres. Cette régulation très complexe fait intervenir principalement des facteurs cellulaires (interactions avec les cellules stromales) et moléculaires (facteurs de croissance hématopoïétiques). Les interactions avec les cellules du micro-environnement médullaire intéressent principalement les CSH au sein des niches hématopoïétiques, et les cellules différenciées qui quittent le compartiment médullaire par migration transendothéliale.

Les facteurs de croissance hématopoïétiques jouent un rôle central dans l'hématopoïèse et peuvent être regroupés en catégories.

A. Facteurs de différenciation terminale

Ils sont indispensables à la fabrication des cellules matures de chaque lignée, qui seront produites, et pour certaines d'entre elles stockées, dans la moelle avant de rejoindre le compartiment sanguin :

- l'érythropoïétine (EPO) pour la lignée érythroïde[1] ;
- la thrombopoïétine (TPO) pour la lignée mégacaryocytaire ;
- le *Granulocyte-Macrophage-Colony Stimulating Factor* (GM-CSF) pour les lignées granuleuse et monocytaire ;
- le *Granulocyte-Colony Stimulating Factor* (G-CSF) pour la lignée granuleuse ;
- le *Macrophage-Colony Stimulating Factor* (M-CSF) pour la lignée monocytaire ;
- l'interleukine 5 (IL-5) pour la lignée éosinophile ;
- le *Stem Cell Factor* ou *Kit ligand* (SCF ou KL) pour la lignée basophile.

B. Facteurs actifs en amont

Les mécanismes régulant les CSH sont très complexes et impliquent des facteurs de croissance comme le SCF, la TPO, le GM-CSF, et plusieurs interleukines comme l'IL-3 et l'IL-6. Ils sont notamment actifs sur le cycle cellulaire, les CSH étant très majoritairement quiescentes. D'autres molécules ont un rôle clé comme la chimiokine *Stromal cell-Derived Factor-1* (SDF1 ou CXCL12), dont la forte concentration au niveau des niches (figure 1.2) permet l'attraction des CSH exprimant à leur surface son récepteur CXCR4.

Chacune de ces molécules a un ou plusieurs récepteurs membranaires connus, par exemple c-Kit pour le SCF et c-mpl pour la TPO. Les progéniteurs expriment plusieurs de ces récepteurs en faible quantité et, au cours de la différenciation, leur expression sur les précurseurs se restreint et prédomine sur tel ou tel récepteur pour un facteur de croissance spécifique d'une lignée. Par exemple, dans la lignée érythroïde, le récepteur de l'EPO est très peu présent sur les BFU-E, augmente sur les CFU-E et est abondant sur les pro-érythroblastes et érythroblastes basophiles. La signalisation en aval de ces récepteurs permet l'activation de gènes clés du programme de différenciation cellulaire. Par exemple, la signalisation en aval du récepteur de l'EPO met en jeu la voie JAK/STAT (en particulier JAK2 et STAT5), qui active le gène *GATA1* codant un facteur de transcription essentiel dans la lignée érythroïde, notamment pour la production de spectrine, un élément du cytosquelette des érythrocytes.

[1] L'EPO est synthétisée essentiellement par le rein et la TPO essentiellement par le foie : elles assurent une régulation de type hormonal.

Conjointement à ces facteurs cellulaires et moléculaires, l'hématopoïèse au sein de la moelle est aussi dépendante des paramètres physicochimiques. Par exemple, il existe un gradient d'oxygène dans la moelle entre le vaisseau sanguin (pO_2 = 4 %) et le fond des niches hématopoïétiques (pO_2 < 1 %) (figure 1.2), et il est bien établi que les CSH fonctionnent de façon optimale en hypoxie chronique. De plus, l'organisation spatiale au sein de la moelle des différents acteurs cellulaires permet une régulation fine de la production des éléments matures. Ainsi, au sein des îlots érythroblastiques, les différents érythroblastes sont étroitement au contact les uns des autres autour d'une cellule pourvoyeuse de fer, le macrophage. Les pro-érythroblastes expriment à leur surface des récepteurs (Fas) pour des molécules capables de déclencher leur apoptose (Fas-ligand ou FasL). En présentant FasL aux pro-érythroblastes voisins, les érythroblastes matures vont déclencher leur mort cellulaire *via* l'interaction Fas/FasL, permettant ainsi de freiner l'érythropoïèse (figure 1.4).

V. Physiologie des éléments figurés du sang

A. Globules rouges, ou hématies ou érythrocytes

Les érythrocytes sont les cellules les plus abondantes de la circulation sanguine. La production quotidienne est de 200 × 10^9 par jour, et leur durée de vie est de 120 jours, au cours desquels ils effectuent un déplacement de près de 500 km dans la microcirculation. Ils ont pour fonction de transporter l'oxygène (O_2) des poumons vers les tissus, et d'évacuer le dioxyde de carbone (CO_2) en sens inverse. Au terme de l'érythropoïèse, les érythroblastes perdent leur noyau (énucléation) et deviennent des érythrocytes de forme biconcave, avec une grande capacité de déformation, pour circuler dans les capillaires.

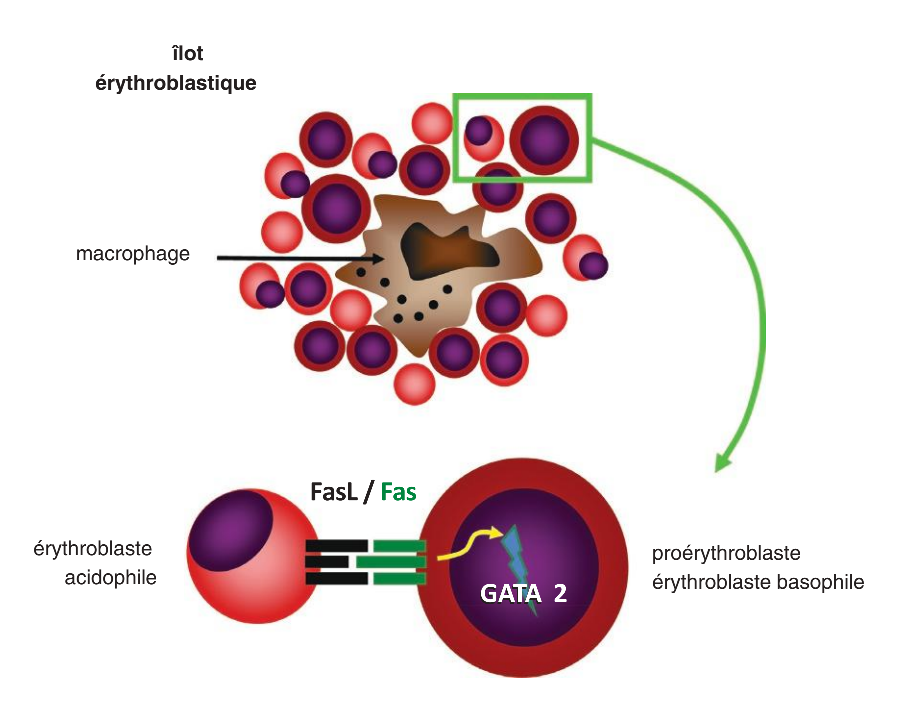


Fig. 1.4. Régulation cellulaire de l'érythropoïèse dans les îlots érythroblastiques.

1. Érythropoïèse

Après la CFU-GEMM (*Colony-Forming Unit Granulocyte-Erythroid-Megakaryocyte-Monocyte*), les progéniteurs érythroïdes sont successivement la BFU-E (*Burst-Forming Unit Erythroid*) et la CFU-E (*Colony-Forming Unit Erythroid*). Les précurseurs sont successivement le pro-érythroblaste et les érythroblastes basophiles (I et II) polychromatophiles et acidophiles. Après énucléation, ce dernier type d'érythroblaste devient un réticulocyte (hématie jeune riche en ARN). Cette cascade érythroïde (figure 1.5) permet la production de seize réticulocytes à partir d'un pro-érythroblaste. Comme dans toutes les lignées, chaque division s'accompagne d'une diminution de la taille de la cellule et du rapport nucléocytoplasmique ainsi que d'une condensation de la chromatine. De plus, le caractère acidophile (orangé) du cytoplasme traduit la fabrication d'hémoglobine. Les réticulocytes correspondent au cytoplasme des érythroblastes acidophiles après expulsion du noyau : ils demeurent dans la moelle osseuse un à trois jours et un à deux jours dans le sang. Comme ils contiennent encore un peu d'ARN, ils peuvent être identifiés et comptés spécifiquement (coloration spéciale ou fluorescence détectée par un cytomètre en flux) : leur nombre permet d'apprécier la production médullaire en globules rouges (valeur normale : 20–100 giga/l). Quelques hématies sortant de la moelle peuvent contenir un reliquat nucléaire (corps de Howell-Jolly) ou des grains de fer : on ne les observe pas à l'état normal car elles sont éliminées en quelques minutes par les macrophages spléniques lors de leur passage dans la rate. La présence de corps de Howell-Jolly visibles sur le frottis sanguin est constante en cas de splénectomie, ou fait suspecter une asplénie (le plus souvent fonctionnelle).

L'érythropoïèse normale dure sept jours. Cette durée peut être diminuée en cas de besoins augmentés. Ceci a plusieurs conséquences pratiques : après une hémorragie, par exemple, la moelle osseuse ne peut délivrer de nouvelles hématies qu'après un délai minimum de trois jours. La réticulocytose sanguine reflète le fonctionnement médullaire et traduira le caractère régénératif ou non d'une anémie. L'EPO est le principal facteur de croissance hématopoïétique de l'érythropoïèse. Elle est principalement synthétisée par les cellules endothéliales péritubulaires du rein en réponse à une hypoxie tissulaire. L'érythropoïèse nécessite des vitamines B9 (acide folique) et B12 ; indispensables pour la synthèse d'ADN, elles le seront donc aussi dans les autres lignées de l'hématopoïèse. Le fer est lui aussi nécessaire, mais exclusivement pour l'érythropoïèse (synthèse de l'hème). La vitamine B6 est nécessaire pour la synthèse de l'hème, mais ses besoins sont très limités.

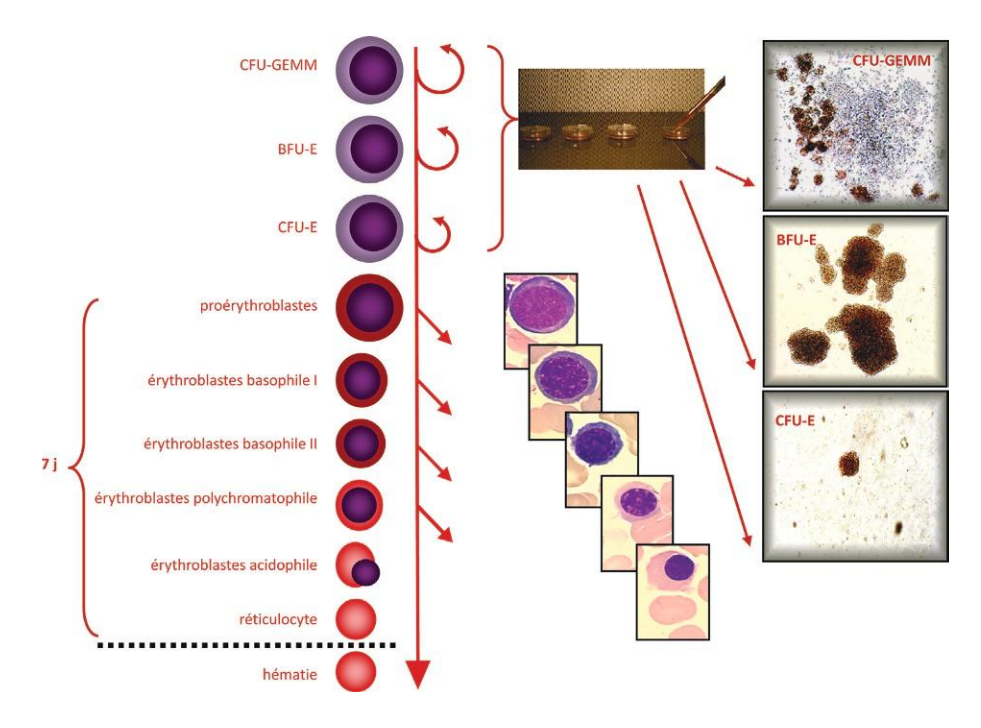


Fig. 1.5. Érythropoïèse.

Compte tenu de ces éléments, une carence en vitamine B9 ou B12 diminuant le nombre de mitoses induit une anémie macrocytaire qui peut être associée à une thrombopénie et/ou une leucopénie (pancytopénie), et la régénération après supplémentation vitaminique ne sera visible qu'après quelques jours (crise réticulocytaire). À l'inverse, une carence martiale diminuant la synthèse d'hémoglobine induit une anémie microcytaire sans autre cytopénie.

Métabolisme du fer

L'organisme contient 4 à 5 g de fer, 80 % sous forme héminique (hémoglobine, myoglobine, cytochromes, peroxydases et catalases) et 20 % sous forme non héminique (ferritine, transferrine, hémosidérine). Le fer est le facteur le plus important de l'érythropoïèse. Il est principalement réparti dans l'hémoglobine des hématies (10 ml de sang contiennent 5 mg de fer), et dans des réserves sous forme de ferritine, principalement dans les hépatocytes, les macrophages et les érythroblastes.

Les besoins quotidiens sont dictés par les pertes. Les pertes dans les urines, les fèces, la sueur, les phanères et la desquamation cellulaire sont très faibles, de l'ordre de 1 mg par jour. Elles sont physiologiquement majorées par les menstruations (2 à 3 mg par jour). Toute hémorragie provoque la perte d'hémoglobine et donc la perte de fer. Les apports alimentaires doivent compenser les pertes. Par ordre décroissant, les aliments riches en fer héminique sont le boudin noir, le foie de veau, les huîtres, la viande rouge ; ceux riches en fer non héminique sont le vin rouge, les céréales, le cacao, les lentilles et les épinards. Le fer héminique est absorbé directement par la muqueuse intestinale, contrairement au fer non héminique qui doit être libéré des complexes protéiques, être ionisé, rencontrer des transporteurs et enfin arriver sur une muqueuse saine.

Dans les pays développés, l'alimentation normale apporte 10 à 25 mg de fer dont seulement 10 à 20 % est absorbé, essentiellement au niveau du duodénum. Le fer alimentaire, réduit à l'état ferreux, est capté au pôle apical de l'entérocyte puis internalisé grâce à DMT1 (*Divalent Metal Transporter 1*). Il peut alors être stocké dans l'entérocyte sous forme de ferritine ou être relargué dans la circulation, au pôle basolatéral, grâce à la ferroportine. L'expression des transporteurs (DMT1 et ferroportine) dépend des stocks de fer intracellulaire. L'hepcidine, synthétisée par le foie, est l'hormone de régulation de l'absorption du fer ; elle agit sur la ferroportine pour inhiber le transport du fer, entraînant une diminution de son absorption et une augmentation de sa rétention dans les cellules macrophagiques. Dans le sang circulant, le fer est pris en charge au niveau sanguin par la transferrine (ou sidérophyline) qui le transporte jusqu'aux utilisateurs principaux, les érythroblastes, lesquels présentent un récepteur spécifique à la transferrine – le fer sérique n'est jamais libre dans le plasma. Il existe ensuite un circuit « presque » fermé entre les érythroblastes et les cellules macrophagiques : le pool érythroblastique consomme 25 à 30 mg de fer par jour pour la production des hématies qui, au terme de leur vie, sont phagocytées par des macrophages qui remettent ce fer à disposition des érythroblastes, avec toutefois une perte de 1 à 3 mg par jour qui doit être compensée par les apports alimentaires (figure 1.6).

Plus les besoins sont grands, plus la transferrine livre rapidement le fer, et plus elle est donc désaturée, élevant ainsi le taux d'absorption, qui est au tiers de sa capacité à l'état physiologique. Ce phénomène est accru par une augmentation de la production de transferrine dans les carences martiales sévères. De plus, la synthèse de l'hepcidine diminue lorsque les besoins en fer augmentent. Il y a cependant, au niveau du pôle apical des cellules intestinales, peu de régulation de l'absorption, et celle-ci est limitée à 5–10 mg par jour maximum.

Les réserves macrophagiques de fer dans le foie, la rate et la moelle osseuse sont de 600 mg chez la femme à 1 200 mg chez l'homme, soit un tiers du fer présent dans les hématies. On en distingue deux types : une rapidement disponible, la ferritine, qui comprend jusqu'à 4 000 atomes de fer, et une plus lentement disponible, l'hémosidérine (gros grains dans le cytoplasme des macrophages et des érythroblastes, mis en évidence avec la réaction cytochimique de Perls).

Les besoins en fer sont augmentés au cours de la grossesse, atteignant 8 à 10 mg par jour, compensés par une augmentation de l'absorption intestinale et l'utilisation des réserves. Néanmoins, des grossesses répétées et rapprochées peuvent induire une carence martiale. Les besoins sont aussi augmentés chez le nourrisson (l'apport alimentaire lacté est pratiquement nul), ainsi que chez l'adolescent.

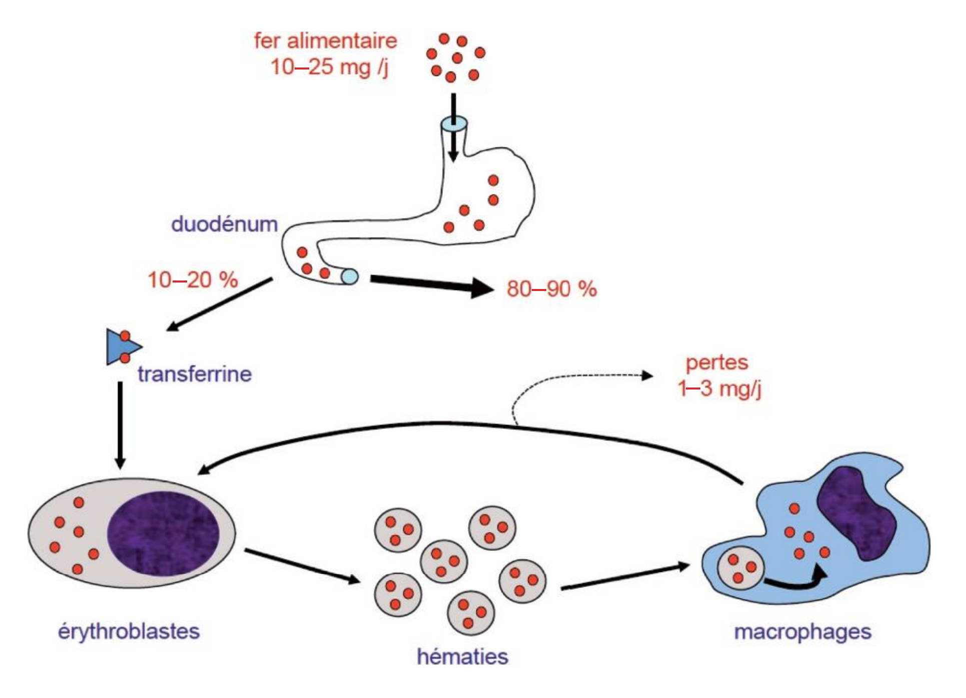


Fig. 1.6. **Métabolisme du fer.**

L'exploration clinique du métabolisme martial repose sur le dosage du *fer sérique* (11 µmol/l [femme] ou 12,5 µmol/l [homme], à 34 µmol/l), le dosage de la transferrine ou de la *capacité totale de fixation* (ou de saturation) de la transferrine (60 à 75 µmol/l), ou le dosage de la *ferritine.*

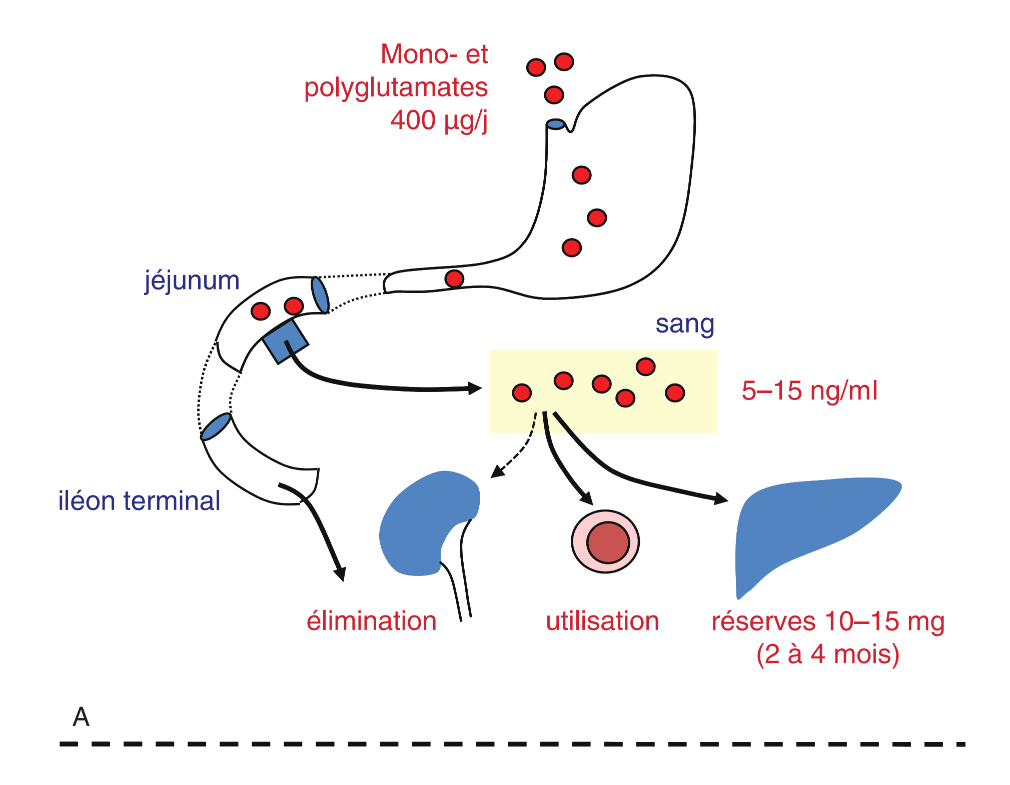
D'autres explorations (métabolisme du ^{59}Fe, absorption digestive du fer) sont d'indications exceptionnelles.

Métabolisme de l'acide folique, ou vitamine B9

L'acide folique, ou acide ptéroylglutamique ou vitamine B9, est une vitamine hydrosoluble thermolabile (résistant mal à la cuisson), présente dans les légumes verts, les céréales, le foie et les viandes. Les besoins à l'âge adulte sont de 400 µg par jour. L'absorption se fait dans l'intestin grêle, principalement dans le jéjunum. Après déconjugaison des folates en monoglutamates par les bactéries de la lumière intestinale, ceux-ci sont absorbés par un mécanisme actif, mais aussi passif (utile en cas de dose massive thérapeutique). Dans le plasma, les folates sont liés à des protéines (surtout l'albumine), sans protéine transporteuse spécifique. Les folates sont aussi présents en quantité abondante dans les érythrocytes. L'excrétion est principalement fécale (200 µg par jour) et très faiblement urinaire, et correspond à une perte quotidienne de 1 à 2 % des réserves (figure 1.7A). Ces réserves, réparties dans les tissus (10 à 15 mg, surtout dans le foie), sont faibles, épuisables en deux à quatre mois en cas de carence d'apport.

Les besoins sont augmentés en cas de grossesse (600 µg par jour), d'allaitement (500 µg par jour) et en cas de régénération médullaire importante. Ils sont plus faibles dans l'enfance, estimés de 50 à 300 µg par jour de la naissance à la puberté.

La synthèse de l'ADN (et non de l'ARN) nécessite la transformation de désoxy-uridine monophosphate en désoxythymidine monophosphate par la thymidilate synthétase, une enzyme dépendant du métabolisme des folates. Ainsi, pour être actifs au niveau cellulaire, les folates sont très rapidement transformés en tétrahydrofolates (THF) qui seront ensuite métabolisés dans le cycle enzymatique des folates, impliquant notamment la dihydrofolate réductase.



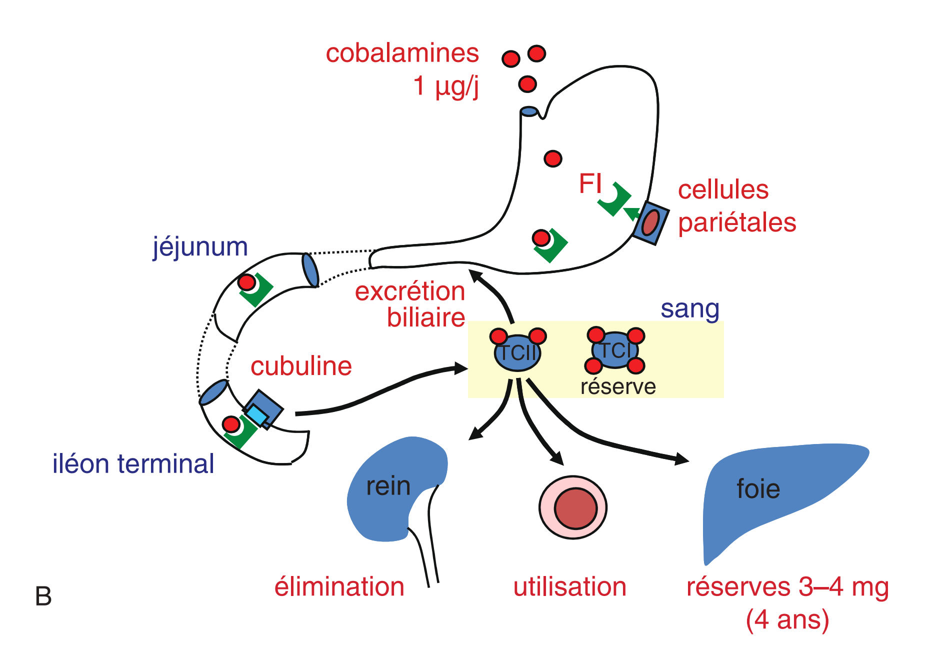


Fig. 1.7. A. Métabolisme de l'acide folique. B. Métabolisme de la vitamine B12.

La vitamine B12 intervient également, en facilitant la pénétration des folates dans la cellule ainsi que la régénération du THF. Les enzymes impliquées dans le cycle des folates peuvent être inhibées par certains médicaments (par exemple, la dihydrofolate réductase par le méthotrexate, la thymidilate synthétase par le 5-fluoro-uracile, etc.).

L'exploration clinique du métabolisme des folates repose essentiellement sur le dosage des folates sériques (5 à 15 ng/ml).

Métabolisme de la vitamine B12

La vitamine B12 existe sous diverses formes : les cobalamines. Absentes du règne végétal, elles sont présentes dans le foie, les viandes, laitages, œufs et poissons. Les besoins quotidiens de l'adulte sont de 3 μg par jour. Ils sont largement couverts par une alimentation équilibrée, mais pas par un régime végétalien strict. Après libération des cobalamines alimentaires par hydrolyse peptique dans l'estomac, celles-ci sont conjuguées à une protéine transporteuse, le facteur intrinsèque (FI). C'est une glycoprotéine sécrétée par les cellules pariétales fundiques, qui se dimérise en fixant la vitamine B12 sur un site spécifique et qui assure son transport jusqu'à l'iléon terminal. La vitamine B12 est alors absorbée à ce niveau après fixation du complexe FI-vitamine B12 sur un récepteur spécifique, la cubuline, présent sur les cellules en brosse de la muqueuse. Dans le sang circulant, la vitamine B12 est fixée à des protéines transporteuses, les transcobalamines. La transcobalamine I (TC I) fixe 90 % de la vitamine B12 du plasma et a un taux de renouvellement lent (réserves). La transcobalamine II (TC II) est la plus importante sur le plan physiologique, constituant la seule source de vitamine B12 pour l'ensemble des cellules. Elle fixe une faible quantité de vitamine B12 et a un taux de renouvellement très rapide. Les réserves essentiellement hépatiques sont très importantes, permettant de répondre aux besoins pendant quatre ans en cas de carence. L'excrétion est biliaire et urinaire (figure 1.7B).

La vitamine B12 intervient dans deux réactions métaboliques : la conversion de l'homocystéine en méthionine et le catabolisme du L-méthylmalonyl-CoA. La première participe à la production de THF libre, et donc à la synthèse d'ADN. Dans la seconde, la vitamine B12 est indispensable au fonctionnement de la méthylmalonyl mutase : sa carence induit un excès d'acide méthylmalonique dont l'accumulation serait à l'origine des complications neurologiques observées au cours des carences en vitamine B12.

L'exploration clinique du métabolisme de la vitamine B12 repose essentiellement sur le dosage sérique de la vitamine B12 (200 à 400 pg/ml) et sur le dosage du FI dans le liquide gastrique avant et après stimulation (pentagastrine).

Le classique test d'absorption de la vitamine B12 radiomarquée, dit « de Schilling », n'est pratiquement plus réalisé.

2. Structure des hématies

L'hématie mature est un disque biconcave ayant un diamètre de 7,8 μm et une épaisseur de 1,7 μm.

La structure de la membrane permet à l'hématie de se déformer pour traverser les plus petits capillaires (5 μm de diamètre) et de reprendre sa forme. La membrane est composée d'une bicouche lipidique de phospholipides stabilisée par du cholestérol. À l'extérieur, il existe une couche riche en mucopolysaccharides contenant notamment les substances de groupes sanguins. Les protéines peuvent être superficielles et mobiles dans la bicouche lipidique, transmembranaires ou sous-membranaires, constituant un réseau complexe, le cytosquelette, dont les principales protéines sont la spectrine, l'actine, la protéine « bande 4.1 » (désignation par la migration électrophorétique) et l'ankyrine. La spectrine s'organise en tétramères reliés entre eux par l'actine et la protéine « bande 4.1 ». Ce squelette flexible est ancré au reste de la

membrane par l'intermédiaire de l'ankyrine, qui relie la spectrine à l'extrémité cytoplasmique de la protéine transmembranaire « bande 3 » (figure 1.8). La bicouche lipidique est composée de phospholipides et de cholestérol. Des anomalies des protéines membranaires et des lipides peuvent modifier la forme et diminuer la déformabilité de l'hématie, induisant leur destruction prématurée (hémolyse), comme dans la sphérocytose héréditaire ou maladie de Minkowski-Chauffard.

Le cytoplasme a pour constituant essentiel l'hémoglobine (300 millions de molécules d'hémoglobine dans chaque globule rouge). On y trouve aussi des enzymes, du glucose et des ions (essentiellement K^+).

3. Hémoglobine

La fonction principale de l'hémoglobine est le transport de l'oxygène. Elle sert aussi à transporter du monoxyde d'azote (NO) et une partie (environ 40 %) du gaz carbonique (CO_2) des tissus aux poumons, celui-ci étant alors fixé sur des groupements aminés latéraux (carbhémoglobine ou carbaminohémoglobine) et non sur le fer comme l'oxygène.

De poids moléculaire 64 500, l'hémoglobine est constituée de quatre chaînes de globine, identiques deux à deux (dénommées α et β, pour l'hémoglobine A : α2β2) et auxquelles sont ancrées quatre molécules d'hème. La globine est un ensemble de quatre chaînes polypeptidiques de 141 acides aminés pour la chaîne α et 146 pour la chaîne β. La structure tertiaire de chaque chaîne organise la « poche de l'hème » dans laquelle s'implante une molécule d'hème. L'hème est une molécule plane de porphyrine ayant une structure tétrapyrrolique avec, au centre, un atome de fer fixé sur quatre azotes des noyaux pyrrole. L'atome de fer garde donc deux valences libres : une pour fixer l'oxygène et l'autre pour ancrer l'hème à la globine *via* une histidine. Les quatre sous-unités de l'hémoglobine (une chaîne de globine et un hème) sont fixées les unes aux autres par de nombreux contacts entre acides aminés de chaque molécule de globine. La poche centrale entre les quatre sous-unités permet la fixation du 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG) à l'état désoxygéné (figure 1.9). Cette molécule issue de la glycolyse (shunt de Rapoport-Luebering, en annexe de la voie principale) régule l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, avec libération du 2,3-DPG et contraction de la poche centrale au cours de la fixation de l'oxygène sur les molécules d'hème (« compétition » entre l'oxygène et le 2,3-DPG). L'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène est augmentée dans les poumons et diminuée dans les tissus. La courbe de dissociation de l'oxygène (saturation en oxygène contre pression partielle en oxygène) se déplace vers la gauche lorsque l'affinité pour l'oxygène augmente et vers la droite lorsqu'elle diminue.

L'hème résulte de l'incorporation de fer dans la protoporphyrine III. Sa synthèse est effectuée dans les mitochondries des érythroblastes à partir de la glycine et de l'acide succinique, les constituants de base pour la synthèse de porphyrines. La vitamine B6 (pyridoxine) est le

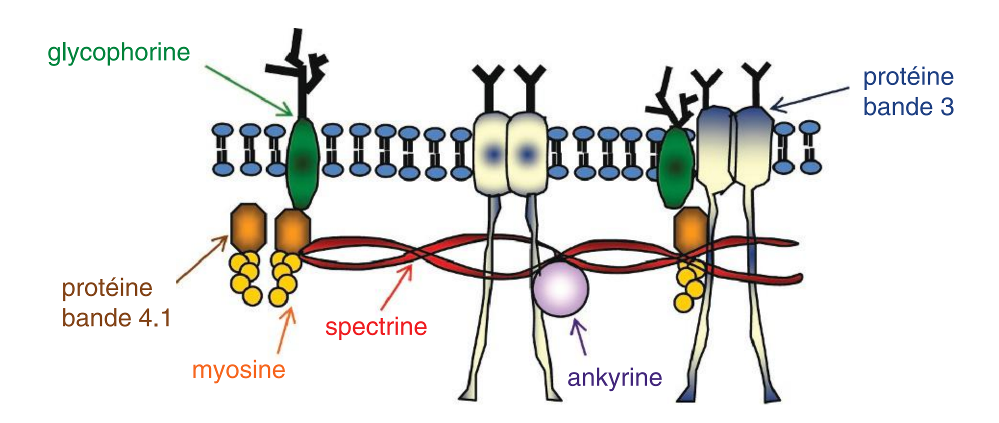


Fig. 1.8. Structure de la membrane érythrocytaire.

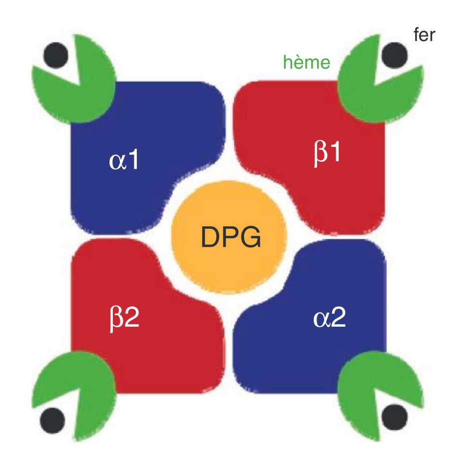


Fig. 1.9. Structure de l'hémoglobine.
DPG, 2,3-diphosphoglycérate.

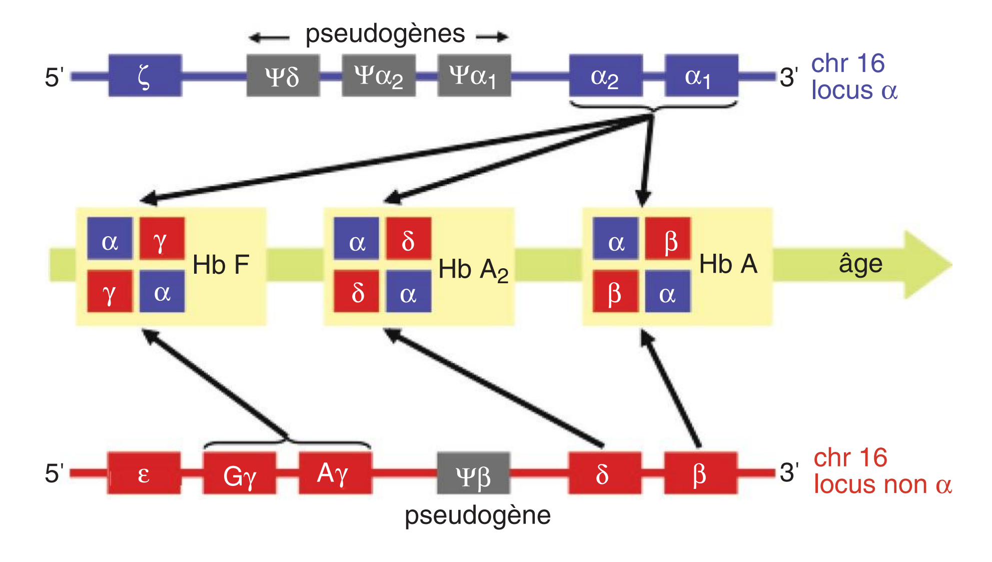


Fig. 1.10. Organisation des gènes de l'hémoglobine.

coenzyme de deux enzymes clés présentes aux deux extrémités de la chaîne réactionnelle, l'ala-synthétase et l'hème-synthétase ; un déficit en vitamine B6 est parfois associé à un défaut de synthèse de l'hème. L'hème stimule la synthèse des chaînes de globine par des gènes localisés sur les chromosomes 16 (locus α comprenant le gène ζ et deux gènes α identiques) et 11 (locus non-α comprenant les gènes ε, γ, δ et β dans cet ordre, avec deux gènes γ non identiques). Il existe une synchronisation de la synthèse des chaînes α et non-α, ainsi qu'une certaine coordination dans l'expression des gènes non-α (γ, δ et β). En effet, la diminution d'activité de l'un d'eux, par exemple dans les β-thalassémies, est généralement associée à une augmentation de l'activité de l'un ou des deux autres (figure 1.10).

La constitution de l'hémoglobine varie en fonction de l'âge. Chez l'embryon, on retrouve les hémoglobines Gowers (ζ2ε2 et α2ε2) et Portland (ζ2γ2). Chez le fœtus, l'hémoglobine fœtale est prédominante (hémoglobine F : α2γ2). Six mois après la naissance comme chez l'adulte, on retrouve concomitamment plusieurs types d'hémoglobine : 97 à 99 % d'hémoglobine A (α2β2), 1 à 3,5 % d'hémoglobine A2 (α2δ2) et des traces d'hémoglobine F; il existe par ailleurs des constituants minoritaires, dont l'hémoglobine A1c correspondant à l'hémoglobine A glycosylée, dont le taux est augmenté au cours du diabète.

4. Métabolisme érythrocytaire

Le métabolisme des hématies a deux objectifs majeurs : fabriquer l'énergie nécessaire pour maintenir la forme biconcave en évitant l'hyperhydratation, et lutter contre l'oxydation, notamment du fer et de la globine. Cette énergie est exclusivement fournie par la glycolyse intra-érythrocytaire.

Le glucose est transformé en glucose-6-phosphate (par l'hexokinase) qui est catabolisé par deux voies métaboliques (figure 1.11) : la voie principale anaérobie (90 %), dite « voie d'Embden-Meyerhof », et la voie accessoire (10 %), dite « shunt des pentoses ». La voie principale permet la production de molécules d'ATP (à partir d'ADP) et de deux molécules de NADH réduit grâce à une cascade enzymatique comprenant notamment la pyruvate kinase. La voie accessoire est la seule source de régénération du NADPH réduit, avec une cascade enzymatique commencée par la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD). Tout déficit enzymatique dans la glycolyse intra-érythrocytaire, en particulier en G6PD ou en pyruvate kinase, pourra être à l'origine d'une hémolyse. En effet, l'ATP, le NADH réduit et le NADPH réduit sont essentiels pour la vie de l'hématie.

L'ATP maintient la pression osmotique de la cellule en fournissant l'énergie aux pompes à sodium de la membrane. Cette énergie est aussi utilisée pour le maintien de la forme biconcave (cytosquelette) et le renouvellement des lipides membranaires. Le NADH réduit permet le maintien de l'hème à l'état fonctionnel (fer ferreux Fe^{++}) en étant le coenzyme de la principale méthémoglobine réductase, ou diaphorase, qui réduit la méthémoglobine inactive (fer ferrique Fe^{+++}) en hémoglobine. Le NADPH réduit intervient aussi dans ce processus en étant le coenzyme d'une méthémoglobine réductase accessoire. Étant surtout le coenzyme de la glutathion réductase, le rôle principal du NADPH réduit est de lutter contre l'oxydation de la globine et des protéines structurale en fournissant du glutathion réduit (GSH) à la glutathion peroxydase.

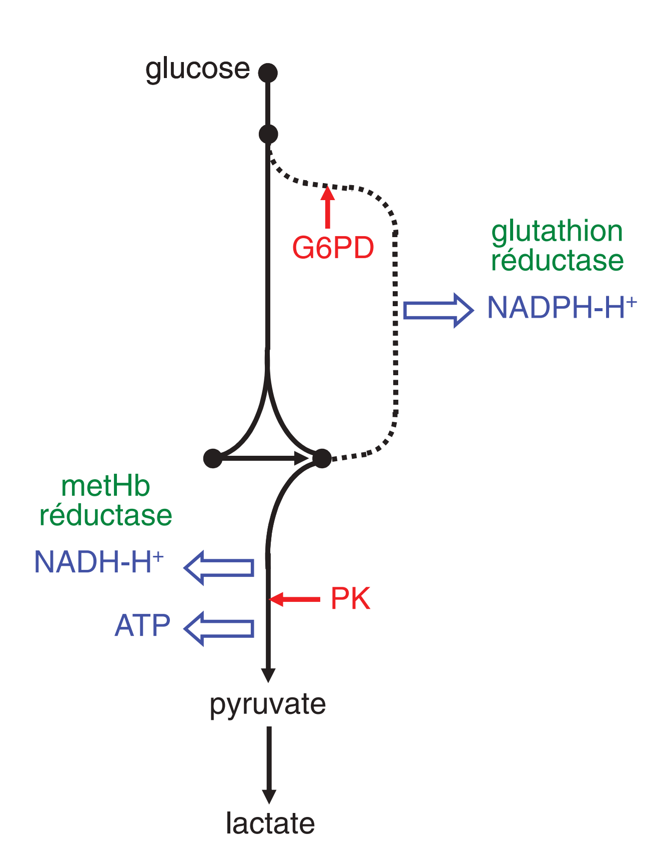


Fig. 1.11. Glycolyse intraérythrocytaire.

PK, pyruvate kinase ; G6PD, glucose-6-phosphate déshydrogénase.

5. Hémolyse

La durée de vie des hématies est en moyenne de 120 jours. Leur vieillissement résulte de l'épuisement progressif du stock d'enzymes de la glycolyse, avec pour conséquence une hyperhydratation avec perte de leur forme biconcave et altération de la membrane. Les hématies devenues sphériques sont piégées dans les capillaires de la moelle osseuse et du foie – la rate n'est pas un organe prépondérant de l'hémolyse physiologique –, où les macrophages les phagocytent.

La globine est dégradée en acides aminés, ce qui consomme de l'énergie (fébricule fréquente en cas d'hyperhémolyse). Concernant l'hème, le fer capté par les macrophages est remis à la disposition des érythroblastes pour l'érythropoïèse. Le noyau tétrapyrrolique de l'hème est transformé en biliverdine puis en bilirubine. Après transfert dans le plasma et fixation à l'albumine, celle-ci est qualifiée de bilirubine « libre » (ou non conjuguée). Elle sera glycuroconjuguée dans les cellules hépatiques par une glycuronyl transférase, passera dans la bile et sera ensuite éliminée majoritairement par les fèces, sous forme de stercobiline et de stercobilinogène, et très partiellement par les urines après réabsorption, sous forme d'urobiline et d'urobilinogène.

Le taux de bilirubine libre dans le plasma est normalement inférieur à 17 µmol/l. Il est proportionnel à la quantité d'hémoglobine libérée par l'hémolyse. Le potentiel de glycuroconjugaison étant assez variable selon les individus et augmentant en cas d'hyperbilirubinémie, la bilirubinémie libre reflète parfois imparfaitement le niveau d'hémolyse. Elle est liposoluble et traverse la barrière hématoencéphalique si elle dépasse les capacités de fixation de l'albumine, avec un risque de lésions cérébrales irréversibles (ictère nucléaire de la maladie hémolytique du nouveau-né).

Physiologiquement, les hématies sont détruites par les macrophages (hémolyse tissulaire). En cas d'hémolyse intravasculaire, l'hémoglobine est libérée dans le plasma : elle sera alors captée par l'haptoglobine, puis ce complexe sera rapidement éliminé. L'effondrement du taux d'haptoglobine sérique est utilisé pour le diagnostic des hyperhémolyses.

B. Leucocytes

Le terme « globules blancs » ou « leucocytes » désigne les cellules nucléées du sang, qui jouent toutes un rôle dans la défense de l'organisme contre les infections et autres agressions. On distingue morphologiquement :

- les granulocytes, ou polynucléaires, sur les caractéristiques de leur noyau (bi- ou plurisegmenté) et de leur cytoplasme, qui contient de nombreuses granulations neutrophiles, éosinophiles ou basophiles définies par leur affinité pour divers colorants ;
- les cellules dites mononucléées (monocytes et lymphocytes), dont le noyau est arrondi ou peu segmenté.

1. Polynucléaires neutrophiles

Leur diamètre moyen est de 12 à 15 µm. Sur le plan morphologique, le noyau est polylobé, avec une chromatine dense et sans nucléole. Le nombre de lobes varie de deux à cinq selon les cellules, mais au moins la moitié des polynucléaires neutrophiles possèdent un noyau à trois lobes : la formule d'Arneth donne le pourcentage des éléments selon le nombre de lobes. Le cytoplasme contient de fines granulations. Une analyse au microscope distingue les granules primaires azurophiles (rouges), qui correspondent à des lysosomes riches en myéloperoxydase, phosphatases acides, hydrolases, collagénases, lysozyme…, et des granulations secondaires neutrophiles (beiges) riches en phosphatases alcalines, lactoferrine, lysozyme et collagénase.

La moelle fabrique environ 50 × 10^9 polynucléaires neutrophiles par jour. À partir de la CFU-GEMM, les progéniteurs sont successivement la CFU-GM (*Colony-Forming Unit Granulocyte-Monocyte*) et la CFU-G (*Colony-Forming Unit Granulocyte*). La granulopoïèse dure dix jours et comprend deux compartiments :

- le secteur de multiplication/différenciation comprend les myéloblastes, promyélocytes et myélocytes ;
- le secteur de maturation/stockage (réserves) comprend les métamyélocytes (issus de la division des myélocytes) et les polynucléaires neutrophiles, suite à plusieurs étranglements ou pincements du noyau allongé du métamyélocyte (ce qui forme les lobes du polynucléaire). Ce compartiment de stockage est quantitativement très important, contenant huit fois plus de polynucléaires neutrophiles que le compartiment sanguin dans sa totalité, et peut être mobilisé rapidement vers le sang en cas de besoin aigu (figure 1.12, tableau 1.1).

Les polynucléaires neutrophiles ont une durée de vie de vingt-quatre heures dans le sang, et leur fonction essentielle est la défense antibactérienne, fondée sur la phagocytose. La numération leucocytaire ne reflète que la moitié du nombre réel de neutrophiles du sang (pool circulant), le reste adhérant à la paroi des vaisseaux (pool marginé). Les polynucléaires du pool marginé redeviennent circulants dans diverses circonstances (stress, en postprandial, etc.) avant de se « remarginer » quelques heures plus tard, ce qui explique l'augmentation transitoire du nombre de neutrophiles circulants dans ces conditions, par simple modification de répartition. Leur fonction est de combattre les infections après pénétration dans les tissus, ceci requérant des propriétés de mobilité par chimiotactisme, de phagocytose, de bactéricidie et de digestion.

En réponse à des facteurs chimiotactiques (toxines et fragments bactériens, fractions C3a et C5a du complément, médiateurs tissulaires) produits par les bactéries et les leucocytes déjà présents sur le site infectieux, les polynucléaires effectuent des mouvements amœboïdes et s'infiltrent entre les cellules endothéliales vasculaires pour passer dans les tissus (diapédèse). Une fois sur le foyer infectieux, la phagocytose est intense, particulièrement pour les particules « opsonisées » (recouvertes d'anticorps). La vacuole de phagocytose fusionne avec les granulations pour déclencher la destruction de la bactérie. La bactéricidie est la première étape de la destruction des bactéries : elle est due à l'accumulation dans le phagosome de dérivés actifs oxygénés, dont le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) produit par l'activation du shunt des pentoses,

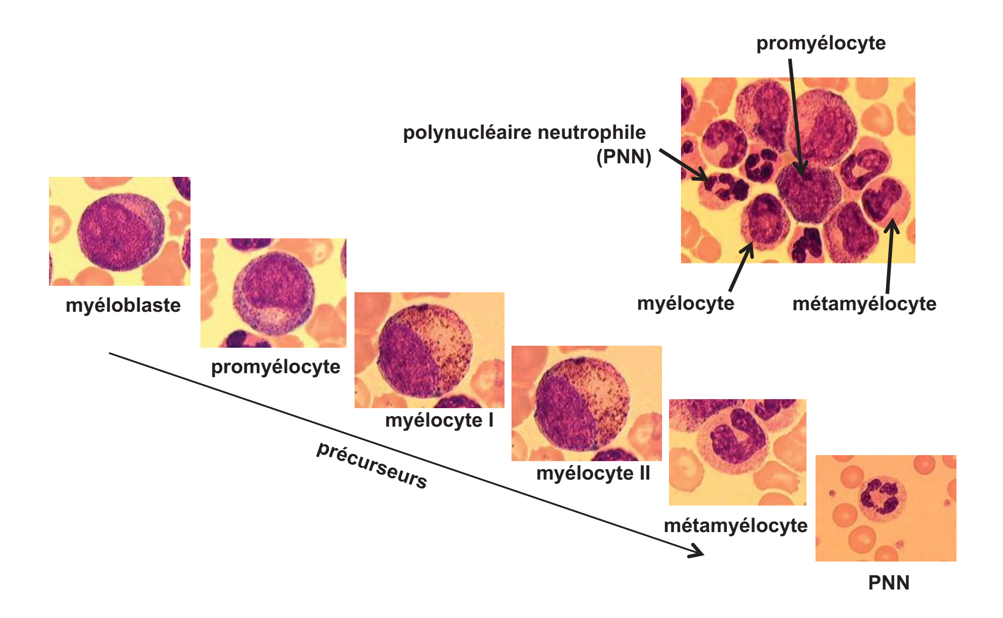


Fig. 1.12. Granulopoïèse.

Tableau 1.1. **Le myélogramme normal (adulte).**

Richesse	Normale : environ 30 à 60 cellules nucléées/champ (× 1 000)	
Lignée plaquettaire (mégacaryocytes)		Présents
Cellules indifférenciées (hémoblastes)		1–2 %
Lignée granulocytaire neutrophile	Myéloblastes	2–3 %
	Promyélocytes	4–8 %
	Myélocytes	10–15 %
	Métamyélocytes	15–20 %
	Polynucléaires	20–30 %
Lignée éosinophile		1–4 %
Lignée basophile		0,5–1 %
Lignée érythroblastique	Pro-érythroblastes	1–2 %
	Érythroblastes basophiles	4–8 %
	Érythroblastes polychromatophiles	6–10 %
	Érythroblastes acidophiles	4–10 %
Lignée monocytaire		2–3 %
Lymphocytes		5–15 %
Plasmocytes		1–3 %
Commentaires :		

de myéloperoxydase, d'iode, de brome ou de chlore. Une fois tuée, la bactérie est digérée par les hydrolases. Au terme du processus, les polynucléaires meurent en libérant leur contenu, dont particulièrement des facteurs chimiotactiques qui attirent d'autres neutrophiles. Ces cellules mortes participent à la formation du « pus ».

2. Polynucléaires éosinophiles

Les polynucléaires éosinophiles ont un noyau bi- ou trilobé avec une chromatine dense ; leur cytoplasme est rempli de grosses granulations leur donnant un aspect de sac « bourré de billes ». En microscopie électronique, à l'inverse des neutrophiles, il n'existe qu'un seul type de granulations (les grains éosinophiles) qui possèdent une structure cristalline interne. Ces granulations ont une affinité tinctoriale particulière pour les colorants acides (coloration rouge orangée avec l'éosine).

Au cours de l'hématopoïèse, l'engagement de CSH pluripotentes en progéniteurs granuleux qui deviendront des polynucléaires éosinophiles est conditionné par l'environnement stromal et l'expression de facteurs de transcription (GATA1, PU1, C/EBPα et C/EBPε), qui favorisent l'expression de protéines contenues dans les granulations – protéines cationiques comme la *Major Basic Protein* (MBP), *Eosinophil Peroxidase*, *Eosinophil Cationic Protein* (ECP), *Eosinophil-Derived Neurotoxin* (EDN). Trois cytokines apparaissent essentielles pour l'éosinophilopoïèse : l'IL-5, la plus importante, l'IL-3 et le GM-CSF. L'IL-5, majoritairement produite par les lymphocytes T $CD4^+$, favorise la production, la différenciation et la libération des polynucléaires éosinophiles dans le sang. Ils sont ensuite rapidement attirés vers les tissus cibles sous l'influence de facteurs chimiotactiques spécifiques (éotaxines) ou non spécifiques (leucotriènes, C5a, C3a, cytokines). L'IL-5 est aussi impliquée dans le chimiotactisme comme dans leur survie au niveau tissulaire. L'éosinophilopoïèse est inhibée par les corticoïdes, les immunosuppresseurs, l'interféron α et la thymectomie.

Leurs fonctions principales sont la phagocytose des œufs de parasites (helminthes) et la neutralisation des réactions d'hypersensibilité immédiate (allergie) par la libération d'histaminase.

Ils ont aussi un rôle délétère dans de nombreux états pathologiques, lié à leur capacité à libérer, au sein de différents tissus, plusieurs types de médiateurs inflammatoires (protéines cationiques, cytokines, leucotriènes, peroxydase, radicaux oxygénés) responsables de l'altération des cellules endothéliales, d'une augmentation de la perméabilité vasculaire et de contractions des fibres musculaires lisses.

Les causes les plus fréquentes d'hyperéosinophilie sont les dermatoses prurigènes, les helminthiases et les allergies.

3. Polynucléaires basophiles

Les polynucléaires basophiles sont les moins nombreux des leucocytes sanguins, mais s'avèrent facilement identifiables grâce à leurs abondantes et volumineuses granulations basophiles (de teinte violet foncé). Les granulations contiennent des médiateurs de l'inflammation aiguë, dont l'histamine et la 5-hydroxytryptamine.

Comme pour l'éosinophilopoïèse, leur production intramédullaire est contrôlée par l'IL-3 et le GM-CSF. Le SCF, un facteur de croissance hématopoïétique également actif à des stades très précoces de l'hématopoïèse, a un rôle clé pour la différenciation, la prolifération, l'activation et la survie des basophiles tissulaires (mastocytes). Ils passent ensuite dans le sang et rapidement dans les tissus (mastocytes), où ils sont en quantité abondante, en particulier dans les muqueuses.

Les basophiles expriment des récepteurs pour les fragments Fc des IgE, mais aussi des IgG. Ils ont un rôle important dans les réactions inflammatoires locales et dans l'hypersensibilité immédiate, au cours desquelles le contact des IgE présentes sur leur membrane avec des antigènes spécifiques (allergènes) provoque la dégranulation des basophiles/mastocytes. Celle-ci libère dans l'environnement péricellulaire l'histamine et la 5-hydroxytryptamine, mais aussi de l'IL-5 qui attire localement les polynucléaires éosinophiles.

4. Monocytes

Les monocytes apparaissent comme les plus grandes cellules du sang, du fait de leur grande capacité d'étalement lors de la confection des frottis sanguins. Le noyau des monocytes est encoché (mais non polylobé) et le cytoplasme dit « gris ciel d'orage » contient de fines granulations azurophiles. Ils se distinguent des polynucléaires neutrophiles sur le plan cytochimique par une faible activité phosphatase alcaline et une forte activité peroxydasique (labile) et estérasique.

Les monocytes sont produits dans la moelle et partagent avec les polynucléaires neutrophiles un progéniteur commun, la CFU-GM, qui se transforme en CFU-M (*Colony-Forming Unit Monocyte*). La monocytopoïèse (successivement monoblaste, promonocyte et monocyte) est plus rapide que la granulopoïèse, environ quarante-huit heures, et le séjour sanguin des monocytes est plus long que celui des polynucléaires neutrophiles, entre deux et trois jours. Certains facteurs de croissance de cette lignée sont communs à d'autres lignées myéloïdes (GM-CSF, IL-3), tandis que le M-CSF en est spécifique.

Ils circulent dans le sang avant de pénétrer dans les tissus où ils deviennent des macrophages ou des cellules dendritiques. Les macrophages sont des cellules phagocytaires qui, contrairement aux polynucléaires neutrophiles, sont capables de survivre après la phagocytose. Les cellules dendritiques sont des cellules présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T, principalement au niveau des organes lymphoïdes.

Le monocyte est capable d'éliminer des bactéries par phagocytose grâce à des granulations lysosomales dont le contenu diffère peu de celui des polynucléaires neutrophiles. Dans les tissus, cette fonction perdure pour les macrophages, tandis qu'après transformation en cellules dendritiques, ils sont à la phase initiale de la réponse immunitaire en présentant les antigènes aux lymphocytes T et en sécrétant de nombreuses cytokines impliquées dans l'inflammation et la réponse immunitaire.

5. Lymphocytes

Les lymphocytes sont les éléments essentiels de l'immunité. Dans le sang, leur morphologie est quelque peu variable : petites cellules avec noyau arrondi et quantité variable de cytoplasme avec parfois quelques granulations azurophiles. Il y a peu de correspondance entre morphologie et phénotype B ou T, et c'est l'immunophénotype réalisé par cytométrie en flux qui permet de quantifier chacun de ces types cellulaires.

La lymphopoïèse B survient dans la moelle osseuse : les progéniteurs lymphoïdes prolifèrent intensément et, en se différenciant, acquièrent progressivement divers antigènes. On définit les stades suivants de la différenciation lymphoïde B : cellules pro-B ($CD34^+$ $CD19^+$ $CD10^+$), puis pré-B ($CD19^+$ $CD10^+$, avec une chaîne μ intracytoplasmique), puis cellules B immatures (CD19 + CD20 + avec une IgM de surface) et enfin cellules B matures ($CD19^+$ $CD20^+$ avec IgM et IgD de surface). L'expression de l'immunoglobuline (Ig) à la surface des cellules lymphoïdes coïncide avec l'arrêt de prolifération et le passage à l'état de lymphocytes matures. Ces lymphocytes qui n'ont jamais été en contact avec un antigène sont appelés « lymphocytes naïfs ». Ils quittent la moelle pour le sang périphérique, puis circulent dans l'ensemble des tissus à la recherche de contacts avec un antigène. Ces lymphocytes B représentent 10 % des lymphocytes circulants.

Dans le thymus, la différenciation des progéniteurs lymphoïdes caractérise la lymphopoïèse T, qui présente elle aussi divers stades successifs de différenciation : prothymocytes (CD2 + CD7 + CD4 – CD8 –), thymocytes corticaux (exprimant à la fois les CD4 et CD8) et thymocytes médullaires $CD3^+$ exprimant soit le CD4 soit le CD8. Toutes ces cellules expriment le récepteur T (TCR), dont il existe deux variétés : l'une, majoritaire, faite des chaînes α et β (T$\alpha\beta$) et l'autre, très minoritaire, T$\gamma\delta$. Les lymphocytes T$\alpha\beta$ comprennent les lymphocytes $CD3^+$ $CD4^-$ $CD8^+$ et $CD3^+$ $CD4^+$ $CD8^-$ qui reconnaissent respectivement les antigènes associés aux molécules HLA de classe I et de classe II. Ils représentent au total 70–80 % des lymphocytes circulants.

Les lymphocytes B et T recherchent le contact avec tout élément étranger, afin de développer une réponse immune adaptée à la nature de l'antigène en cause : l'ensemble des étapes modifiant ces lymphocytes B et T en cellules très spécifiques d'une action immune correspond à l'immunopoïèse. Le contact de lymphocytes B naïfs avec un antigène – soit dans un tissu de l'organisme, soit au niveau d'un organe lymphoïde périphérique où l'antigène est présenté par un macrophage – provoque une phase de prolifération au cours de laquelle les lymphocytes B vont modifier leurs gènes d'Ig, puis vont redevenir matures, soit sous la forme de lymphocytes mémoire pouvant répondre plus rapidement à une nouvelle stimulation immune, soit sous la forme de cellules préplasmocytaires qui migrent dans la moelle osseuse et se différencient en plasmocytes qui sécrètent des Ig spécifiques de l'antigène en cause, avec des caractéristiques adaptées à cet antigène : IgG opsonisantes pour la lutte antibactérienne, IgA sécrétoires, IgE pour la lutte antiparasite ou l'allergie, etc.

Le rôle des lymphocytes T est majeur dans la modulation de la réponse immunitaire. Généralement, les lymphocytes T $CD4^+$ coopèrent avec les cellules B pour la synthèse d'anticorps (cellules dites « auxiliaires »), tandis que les cellules $CD8^+$ sont cytotoxiques.

Il existe environ 10 % de lymphocytes NK (*Natural Killer*) dans le sang : ce sont des cellules $CD3^-$ $CD16^+$CD56 + qui, sur le plan morphologique, sont de grands lymphocytes avec granulations azurophiles. Ils sont impliqués dans l'élimination des cellules étrangères à l'organisme de manière indépendante de l'antigène et sans activation préalable, contrairement aux lymphocytes T et B.

C. Plaquettes sanguines

Les plaquettes proviennent de la fragmentation du cytoplasme de grandes cellules hyperploïdes de la moelle osseuse : les mégacaryocytes. Leur morphologie et leur physiologie sont abordées dans le chapitre 19 « Hémostase : physiologie et exploration en pratique courante ».

VI. Exploration du sang et des organes hématopoïétiques

A. Hémogramme, ou numération-formule sanguine (NFS)

L'item 208, intitulé « Hémogramme : indications et interprétation » (*cf.* chapitre 2) :

- définit et argumente les principales indications de l'hémogramme ;
- discute l'interprétation des résultats ;
- justifie la démarche diagnostique en cas d'anomalie de celui-ci.

Sur le plan technique, l'hémogramme est réalisé à partir d'un prélèvement de sang veineux recueilli sur un anticoagulant qui chélate le calcium plasmatique : l'acide éthylène diamine tétra-acétique (EDTA). Des automates dédiés déterminent l'ensemble des paramètres de l'hémogramme : mesure de la quantité d'hémoglobine, du nombre des globules rouges, de leucocytes et de plaquettes, du volume globulaire moyen (VGM), calcul de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH), à l'aide de méthodes physiques (spectrophotométrie, variation d'impédance électrique, diffraction optique ou laser). La précision de ces machines est très grande, mais des anomalies peuvent être constatées lorsque l'hémogramme est très anormal, qui nécessitent la vigilance constante des biologistes.

La formule leucocytaire correspond à l'examen au microscope d'une goutte de sang étalée sur une lame de verre puis séchée et colorée avec un ensemble de réactifs (coloration de May-Grünwald et Giemsa, MGG). Sur le « frottis sanguin », les globules rouges sont colorés en beige rosé et disposés les uns à côté des autres, ce qui permet de rechercher s'ils présentent ou non des anomalies morphologiques, utiles pour l'orientation diagnostique dans de nombreux types d'anémie. De place en place, on observe un leucocyte, que l'on identifie selon ses critères morphologiques (*cf. supra*). L'observateur dénombre cent leucocytes qu'il classe chez le sujet sain en cinq catégories : polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, basophiles, lymphocytes et monocytes. La « formule leucocytaire » correspond au pourcentage respectif de chaque type cellulaire : ce pourcentage rapporté au nombre total de leucocytes fournit la formule leucocytaire en valeur absolue (exprimé en giga/l), et c'est à partir de ces valeurs absolues qu'on définit les variations de la formule leucocytaire (*cf.* Item 316, au chapitre 12).

Les automates les plus perfectionnés réalisent une formule leucocytaire dite « automatisée », en analysant en quelques minutes plusieurs milliers de leucocytes selon divers critères physiques ou physicochimiques. Les résultats sont fiables chez le sujet sain et quand il existe des variations quantitatives des divers leucocytes sanguins, mais insuffisants quand il existe des variations qualitatives (anomalies morphologiques qui caractérisent certaines pathologies, comme les carences vitaminiques, le myélodysplasies), quand des cellules anormales sont présentes (blastes, cellules lymphomateuses, tricholeucocytes) ou quand on doit étudier les anomalies morphologiques des hématies pour le diagnostic de certaines anémies. L'automate de numération signale habituellement ses difficultés d'analyse, et un frottis sanguin obtenu par étalement puis coloration MGG est examiné au microscope afin de fournir le résultat optimal.

B. Exploration morphologique de la moelle osseuse

1. Myélogramme

La moelle osseuse est un tissu liquide qu'on peut prélever par ponction avec un trocart au niveau du sternum ou d'une épine iliaque antérosupérieure ou postérosupérieure. La moelle est aspirée (quelques gouttes) à la seringue et étalée sur des lames de verre (comme pour un frottis sanguin), puis colorée (MGG) et analysée au microscope par un cytologiste expérimenté. En fonction des hypothèses diagnostiques, le geste peut être complété en utilisant une seconde seringue et l'aspiration de 1 à 3 ml de suc médullaire recueilli sur un anticoagulant (héparine ou EDTA selon le cas) aux fins d'autres analyses, en particulier cytogénétiques et moléculaires.

Le myélogramme correspond à l'analyse cytomorphologique des cellules de la moelle osseuse et donne en pourcentage les proportions relatives des diverses cellules médullaires et, contrairement à l'hémogramme, ne fournit pas de numérations par unité de volume. Son analyse comporte trois étapes :

- l'appréciation de la richesse globale en cellules : elle est estimée de manière empirique (richesse « normale », « augmentée » ou « diminuée », selon la densité en cellules par champ microscopique). On estime de la même manière la densité ou nombre approximatif en mégacaryocytes (« nombreux », nombre « normal », « diminué », « absents »). La discrimination entre une moelle pauvre d'aplasie médullaire et une moelle diluée par du sang lors du prélèvement n'est pas toujours aisée (la comparaison avec la formule leucocytaire du sang est utile) ;
- la détermination des pourcentages respectifs des diverses cellules observées sur l'étalement médullaire : le résultat d'un myélogramme normal est reporté dans le tableau 1.1. Cette étape définit l'existence d'un excès ou d'un défaut quantitatif d'une ou plusieurs lignées myéloïdes comparativement aux valeurs normales (le rapport érythroblastes/granuleux varie entre 1/3 et 1/4 chez le sujet sain). Elle permet également de définir une éventuelle anomalie de la maturation au sein d'une lignée, en montrant un excès ou un défaut des cellules les moins ou au contraire les plus matures au sein d'une lignée : par exemple, un excès de myéloblastes et promyélocytes avec absence de myélocytes, métamyélocytes et polynucléaires qui caractérise l'« arrêt de maturation » caractéristique des agranulocytoses médicamenteuses (*cf.* Item 293, au chapitre 7). Enfin, elle quantifiera un type cellulaire anormal (blastes, notamment) ;
- l'étude cytomorphologique qualitative : elle définit les anomalies morphologiques des cellules d'une ou plusieurs lignées, qui orientent plus précisément vers une pathologie définie : par exemple, la modification morphologique des érythroblastes qui deviennent des mégaloblastes au cours des carences vitaminiques, ou la disparition des granulations neutrophiles au cours des myélodysplasies.

Un commentaire général conclut l'étude médullaire.

Rappelons que certains éléments ne sont pas inclus dans le décompte, car trop peu nombreux : histiocytes, cellules du micro-environnement (ostéoblastes, ostéoclastes, cellules endothéliales, fibroblastes, mastocytes, adipocytes). Ces diverses cellules ne sont signalées en commentaire que quand leur nombre apparaît augmenté. Les cellules malignes hématopoïétiques sont intégrées dans les pourcentages, à l'inverse des cellules métastatiques non hématopoïétiques dont on signale uniquement la présence. Les techniques de prélèvement, de coloration et les observations microscopiques sont simples et permettent d'obtenir un résultat dans la journée.

2. Biopsie ostéomédullaire

La biopsie ostéomédullaire est un examen anatomopathologique complémentaire du myélogramme permettant une analyse histologique de la moelle. Elle est prescrite en seconde intention après la ponction sternale (ou iliaque) et le myélogramme. Sa réalisation après vérification de l'absence de thrombopénie sévère et de trouble de la coagulation nécessite un milieu spécialisé, une anesthésie locale et des conditions d'asepsie très stricte. Le prélèvement est réalisé dans une épine iliaque antérosupérieure ou postérosupérieure avec un trocart retirant un petit cylindre d'os spongieux de 2 à 3 cm de long et de 2 à 3 mm de diamètre. Cette carotte d'os est plongée dans un liquide fixateur, puis traitée par divers réactifs, incluse en paraffine et finalement coupée en fines sections longitudinales (microtome) qui seront colorées et observées au microscope. La technique demande au total deux à trois jours.

La biopsie ostéomédullaire apprécie moins bien la morphologie cellulaire que le myélogramme, mais elle apprécie beaucoup mieux la richesse médullaire et est la seule à définir l'architecture médullaire.

Le myélogramme est cytologique et qualitatif, alors que la biopsie ostéomédullaire est histologique et quantitative.

L'examen des coupes permet de définir la surface occupée par le tissu hématopoïétique par rapport à celle occupée par les lamelles osseuses et les adipocytes : on peut ainsi apprécier l'augmentation ou la diminution (parfois la disparition) du tissu hématopoïétique dans sa globalité ou pour une lignée particulièrement – dans la moelle normale adulte, le tissu hématopoïétique occupe 50 à 60 % de la surface analysée, le reste étant du tissu adipeux. La biopsie ostéomédullaire est le seul examen qui mette en évidence les anomalies de la charpente médullaire (par exemple, la myélofibrose) et elle est beaucoup plus performante que le myélogramme pour visualiser un envahissement nodulaire (lymphomes, métastases de tumeurs non hématopoïétiques). La myélofibrose est une anomalie mise en évidence par des colorations spécifiques, qui peut évoluer en plusieurs stades (*réticulinique* coloré par les dérivés argentiques, *collagène* visible au trichrome, ou *sclérosante* et alors volontiers mutilante) et empêche souvent l'aspiration du suc médullaire. Si elle n'est pas spécifique, elle entraîne fréquemment la modification de l'aspect des globules rouges sur frottis et évoque prioritairement certains syndromes myéloprolifératifs dont l'un s'appelle la myélofibrose primitive (ou splénomégalie myéloïde), quelques leucémies aiguës, la leucémie à tricholeucocytes et quelques cancers métastatiques.

3. Cytochimie, immunocytochimie et immunohistochimie

Dans certaines situations pathologiques, l'examen morphologique après coloration conventionnelle ne suffit pas pour caractériser les anomalies observées. Certaines techniques cytochimiques mettent en évidence un composant précis :

- mise en évidence de la myéloperoxydase : utilisée par exemple pour affirmer le caractère myéloïde des blastes d'une leucémie aiguë ;
- cytochimie des estérases : utilisée par exemple pour mettre en évidence la présence d'une estérase active en présence de fluorure de sodium dans les blastes d'une leucémie aiguë monoblastique ;
- coloration de Perls, qui visualise la présence de fer sous la forme de granules dans les érythroblastes (alors appelés « sidéroblastes ») et, par exemple, la distribution anormale des granulations « en couronne » autour du noyau dans certains syndromes myélodysplasiques.

Les analyses immunocytochimiques et immunohistochimiques sont réalisées en complément de l'étude morphologique sur les frottis ou sur les coupes de biopsies avec des anticorps spécifiques de lignée médullaire et de stade de différenciation au sein d'une lignée. Les anticorps qui se fixent sur une structure cellulaire sont secondairement révélés avec des anticorps couplés à une enzyme (peroxydase ou phosphatase alcaline) et révélés par une réaction cytochimique ou, plus rarement, avec des anticorps fluorescents.

C. Immunophénotypage par cytométrie en flux

La cytométrie (ou cytofluorométrie) en flux permet l'analyse rapide de grandes quantités de cellules en suspension, préalablement marquées par des anticorps fluorescents dirigés contre des antigènes spécifiques d'une lignée cellulaire et du niveau de maturité ou de différenciation dans une lignée. La majorité de ces antigènes est caractérisée sur le plan moléculaire, ce qui permet de les classer au sein de classes de différenciation (CD) : CD1 à CD363 en 2010. Le cytomètre en flux mesure l'intensité de fluorescence des cellules réactives à l'anticorps, exprimée en pourcentage de cellules positives au sein de la suspension de cellules analysées (c'est-à-dire en pourcentage de cellules exprimant un antigène donné). Classiquement, la positivité correspond à plus de 20 % des cellules exprimant l'antigène considéré.

Chaque cellule de l'hématopoïèse a une signature immunophénotypique qui complète très utilement l'analyse cellulaire, surtout quand les cellules sont morphologiquement proches (les diverses cellules lymphoïdes, les progéniteurs hématopoïétiques, qui possèdent chacun un

« profil » immunophénotypique spécifique). Certaines CD sont ainsi utilisées pour caractériser plus précisément les diverses cellules d'une lignée :

- progéniteurs hématopoïétiques : CD34 ;
- lignée lymphoïde B : CD19, CD20 ;
- lignée lymphoïde T : CD3 ;
- lignée érythroïde : CD235a (glycophorine A) ;
- lignée plaquettaire : CD41a (GPIIb/IIIa), CD61a ;
- lignée granulocytaire : CD15s (sialyl Lewis X) ; CD13, CD33 ;
- lignée monocytaire : CD14.

Ces antigènes sont présents sur les cellules leucémiques ou lymphomateuses et l'immunophénotypage est, alors, particulièrement utile pour la caractérisation et le diagnostic des leucémies aiguës (surtout lymphoïdes) et des syndromes lymphoprolifératifs. La cytométrie en flux est également très largement utilisée pour la numération des progéniteurs hématopoïétiques $CD34^+$ en thérapie cellulaire (greffes de CSH).

D. Cultures de progéniteurs hématopoïétiques

Ces cultures sont réalisées à partir de sang périphérique ou de moelle et utilisent la capacité de maturation/différenciation *in vitro* des progéniteurs clonogéniques.

Le principe de l'évaluation repose sur le fait qu'un progéniteur clonogénique non identifiable morphologiquement a la capacité de développer (dans un milieu semi-solide, après une à trois semaines à 37 °C sous 5 % de CO_2 et en présence de facteurs de croissance hématopoïétiques) une colonie de cellules aisément visible en microscopie optique inversée. La morphologie de la colonie et son délai d'apparition sont caractéristiques du progéniteur « initiateur ». Les progéniteurs clonogéniques évalués par cette technique sont les CFU-GEMM, BFUE, CFUE, CFU-Meg, CFU-GM, CFU-G et CFU-M.

Les principales indications de la culture de progéniteurs sont :

- la numération des progéniteurs clonogéniques par l'identification des colonies formées, essentiellement dans le cadre de greffe de CSH, la quantité de progéniteurs clonogéniques fonctionnels dans un produit de thérapie cellulaire étant un bon reflet de la quantité de CSH ;
- la recherche d'une croissance « spontanée », sans facteur de croissance hématopoïétique, dans les polyglobulies primitives ;
- la recherche du mécanisme d'inhibition de la granulopoïèse lors d'une agranulocytose (par le sérum du patient ou par le médicament incriminé).

E. Étude cytogénétique et biologie moléculaire

La cytogénétique est l'étude des chromosomes et de la façon dont la variation de leur structure et de leur nombre est liée à la maladie.

L'étude cytogénétique conventionnelle est fondée sur l'étude de quelques dizaines de cellules tumorales mises en culture *in vitro* et dont le cycle mitotique a été bloqué au stade métaphasique par l'addition de colchicine, ce qui permet l'étude des chromosomes individualisés (colorés par diverses méthodes visualisant les bandes claires et sombres qui strient différemment chaque chromosome). Cette technique peut être complétée par la fluorescence *in situ* après hybridation (FISH) pour rechercher ou préciser certains remaniements chromosomiques, surtout quand l'anomalie à rechercher est très fine ou que les cellules ne se divisent pas. Globalement, ces deux méthodes mettent en évidence divers remaniements chromosomiques (surtout des translocations et des délétions) indispensables au diagnostic, à la classification et au pronostic des leucémies aiguës (myéloïdes et lymphoïdes, *cf.* Item 312 au chapitre 4),

des leucémies chroniques (comme la leucémie myéloïde chronique avec la translocation t(9 ; 22) correspondant au chromosome Philadelphie), des lymphomes (*cf.* Item 316 au chapitre 12) ou des syndromes myélodysplasiques (*cf.* Item 313 au chapitre 5).

Les techniques de biologie moléculaire recherchent les conséquences moléculaires des anomalies cytogénétiques (transcrit de fusion, translocation) ou des anomalies sans corrélation cytogénétique (mutation, etc.). Très sensibles (*Polymerase Chain Reaction*, PCR), elles sont très utilisées pour le diagnostic et le pronostic des hémopathies malignes. Les études sur l'ADN recherchent des mutations comme, par exemple, la mutation V617F du gène *JAK2* dans les syndromes myéloprolifératifs. Les études sur l'ARN recherchent des transcrits de fusion, comme BCR-ABL dans la leucémie myéloïde chronique. Les évolutions technologiques continuelles – hybridation génomique comparative (CGH), *High Resolution Melting* (HRM), séquençage à haut débit, etc. – placent de plus en plus la biologie moléculaire au cœur de la prise en charge des hémopathies.

F. Ponction et biopsie ganglionnaire

1. Adénogramme

Il est réalisé par ponction du suc ganglionnaire d'une adénopathie à l'aiguille fine, sans aspiration. On ne doit jamais ponctionner une masse possiblement vasculaire, surtout sur les axes carotidiens et fémoraux. L'analyse cytologique du frottis permet d'établir les différentes proportions des cellules ganglionnaires. La ponction peut être diagnostique (identification de blastes de leucémie aiguë, de parasites, de cellules métastatiques) ou orienter la biopsie ganglionnaire (présence de cellules lymphomateuses). En cas d'infection, la ponction permet l'examen bactériologique, le suc ganglionnaire d'aspect plus ou moins purulent étant alors recueilli dès l'aspiration dans un tube stérile.

2. Biopsie ganglionnaire

Le ganglion est prélevé entier, sous anesthésie générale au bloc opératoire. Quelques petits fragments sont immédiatement prélevés aux fins d'analyses bactériologiques, cytogénétiques (caryotype), immunophénotypiques, moléculaires, la réalisation d'empreintes sur lames pour l'analyse cytologique (selon l'orientation diagnostique), et le ganglion est ensuite recueilli dans un liquide fixateur. Il sera inclus en paraffine et de fines sections seront colorées en vue de l'examen anatomopathologique.

VII. Présentation schématique des principales hémopathies

L'hématologiste est confronté au diagnostic et au traitement des diverses maladies pouvant altérer chacun des constituants du sang, de la moelle osseuse ou des autres organes hématopoïétiques. Les pathologies hématologiques sont réactionnelles ou résultent d'anomalies génétiques constitutionnelles ou acquises. Les pathologies réactionnelles comprennent notamment les carences en fer et en vitamines antimégaloblastiques (B9 et B12). Les anomalies génétiques constitutionnelles, présentes dès la naissance, affectent principalement la structure et le métabolisme des globules rouges (thalassémies, drépanocytose, maladie de Minkowski-Chauffard, déficit en G6PD, etc.). Les pathologies acquises (leucémies, syndromes myéloprolifératifs, syndromes lymphoprolifératifs, etc.) résultent de mutations et translocations qui apparaissent au cours des innombrables mitoses observées lors de l'hématopoïèse, le tissu hématopoïétique se comportant comme un tissu embryonnaire tout au long de la vie de l'individu.

A. Anomalies par excès de production intramédullaire ou au sein d'un organe lymphoïde

Une ou plusieurs anomalies du génome peuvent survenir au sein de l'un des progéniteurs ou précurseurs de l'hématopoïèse (anomalies acquises). Lorsqu'elles portent sur des gènes ou des régulateurs de gènes impliqués dans la prolifération cellulaire, ou au contraire sur des gènes impliqués dans la survie, ces anomalies peuvent induire une capacité accrue de prolifération et souvent augmenter la durée de vie de la cellule en cause. Devenu cancéreux, ce progéniteur/précurseur donne naissance à un clone cellulaire qui, selon la ou les anomalies génomiques causales, aura gardé ou non sa capacité de différenciation, c'est-à-dire de produire ou non des cellules matures (leucocytes, hématies, plaquettes).

Le clone se développe d'abord au sein de la moelle osseuse, occupe progressivement l'espace médullaire et inhibe l'hématopoïèse normale. Lorsque la taille du clone atteint 10^{11} cellules, la maladie devient patente, avec possibilité pour le clone de disséminer dans le sang et se localiser à divers tissus (ganglions, rate, peau, etc.).

L'inhibition de l'hématopoïèse normale se traduit sur le plan clinique par les signes de l'insuffisance médullaire (troubles cardiorespiratoires secondaires à l'anémie, signes d'infection par manque de neutrophiles, tableau hémorragique par défaut de plaquettes sanguines) et par des degrés variables d'infiltration d'organes (adénopathies, splénomégalie, leucémides, localisation cérébroméningée, etc.). Le défaut de production des cellules sanguines normales est révélé par des cytopénies de profondeur variable à l'hémogramme, l'hyperleucocytose fréquemment observée correspondant au passage dans le sang des cellules anormales (dissémination sanguine). Les principales anomalies de l'hémogramme sont développées dans l'item 208 au chapitre 2.

Lorsque le progéniteur/précurseur a perdu sa capacité de différenciation, les cellules du clone tumoral, appelées « blastes », s'accumulent dans la moelle : c'est une leucémie aiguë (myéloïde ou lymphoïde). Dans la très grande majorité des cas, les blastes disséminent dans le sang. Les signes cliniques apparaissent souvent de manière brutale, expliquant la définition de leucémie « aiguë ». L'item 312 porte sur les moyens du diagnostic et de traitement des diverses leucémies aiguës (chapitre 4).

Lorsque le progéniteur/précurseur a conservé sa capacité de différenciation terminale, la production dérégulée de cellules matures conduit à un syndrome myéloprolifératif ou lymphoprolifératif :

- les syndromes myéloprolifératifs regroupent principalement quatre maladies (*cf.* Item 314, au chapitre 6) :
  - soit une atteinte préférentielle de la lignée érythroïde, aboutissant à une augmentation du nombre de globules rouges et de l'hémoglobine sanguine responsable de la polyglobulie primitive, ou maladie de Vaquez ;
  - soit une atteinte préférentielle de la lignée neutrophile, aboutissant à la leucémie myéloïde chronique, secondaire à l'apparition d'une anomalie chromosomique particulière, le chromosome Philadelphie, résultat d'une translocation entre les chromosomes 9 et 22 et impliquant les gènes *BCR* et *ABL* ;
  - soit une atteinte préférentielle de la lignée mégacaryocytoplaquettaire et aboutissant à une hyperplaquettose : c'est la thrombocytémie essentielle ;
  - soit une association d'hyperproduction médullaire et de fibrose : c'est la splénomégalie myéloïde, ou myélofibrose primitive ;
- les syndromes lymphoprolifératifs sont observés lorsqu'une anomalie génomique (ou plusieurs) se produit plus particulièrement dans une cellule lymphoïde à la fin de la lymphopoïèse ou au cours de l'immunopoïèse, provoquant une leucémie lymphoïde chronique, un lymphome malin ou un myélome. Les items 315, 316 et 317 définissent respectivement comment diagnostiquer ces affections (chapitres 8, 9 et 12).

La figure 1.13 reprend de manière schématique ces diverses hémopathies.

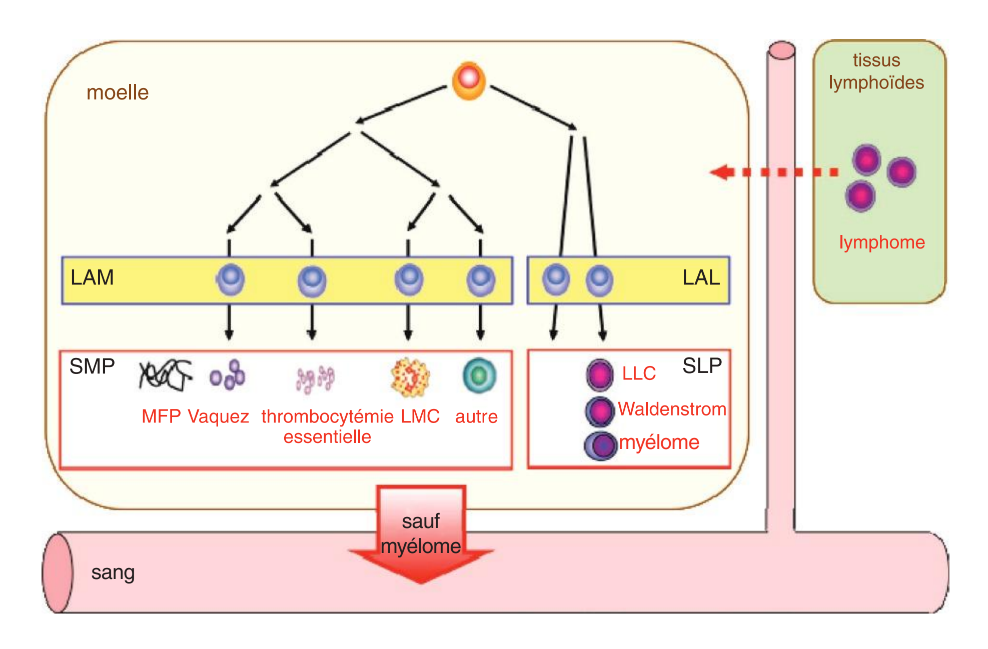


Fig. 1.13. Principales hémopathies.

Le schéma présente trois compartiments : la moelle, le sang périphérique et les tissus lymphoïdes. Les cellules produites en excès dans la moelle traversent la barrière endothéliale médullaire pour passer dans le sang (à l'exception des plasmocytes tumoraux de la maladie de Kahler, ou myélome multiple) et les cellules lymphomateuses (maladie de Hodgkin et lymphomes malins non hodgkiniens) provenant de tissus lymphoïdes extramédullaires peuvent envahir la moelle osseuse. Au sein de la moelle, les hémopathies avec excès de production se répartissent soit en affections myéloïdes (ou non lymphoïdes, donc correspondant aux lignées érythrocytaire, plaquettaire, granuleuse et monocytaire), soit en affections lymphoïdes.
SLP, syndromes lymphoprolifératifs ; SMP, syndromes myéloprolifératifs. LAL, leucémie aiguë lymphoblastique ; LAM, leucémie aiguë myéloïde ; LLC, leucémie lymphoïde chronique ; LMC, leucémie myéloïde chronique ; MFP, myélofibrose primitive.

B. Anomalies par défaut de production intramédullaire

La moelle osseuse hématopoïétique présente un cadre osseux inextensible, contenant des CSH et traversé par des vaisseaux sanguins qui apportent les nutriments aux cellules hématopoïétiques et recueillent les cellules matures produites (figure 1.14). Quatre conditions sont indispensables au bon fonctionnement de ce système :

- la présence de CSH ;
- l'absence de dysfonctionnement des CSH ;
- des apports adéquats en fer, folates et vitamine B12 ;
- un espace suffisant pour l'hématopoïèse physiologique.

Toute défaillance d'une de ces conditions conduit à une (des) cytopénie(s) dont les étiologies sont les suivantes (figure 1.14) :

- l'absence de CSH : aplasie médullaire ;
- un dysfonctionnement des CSH : syndromes myélodysplasiques (*cf.* Item 313, au chapitre 5, qui définit comment diagnostiquer un syndrome myélodysplasique) ;
- des apports trop faibles en fer, folates ou vitamine B12 : carence martiale, carence en folates, carence en vitamine B12 (*cf.* Item 209, au chapitre 3, qui définit les critères du diagnostic des anémies et les modalités thérapeutiques de certaines d'entre elles) ;
- un manque d'espace pour l'hématopoïèse normale : secondaire à un envahissement cellulaire (déjà évoqué pour les leucémies, les lymphomes et le myélome, mais devant inclure aussi la localisation métastatique de diverses tumeurs solides) ou faisant suite au développement excessif de la charpente médullaire (myélofibroses).

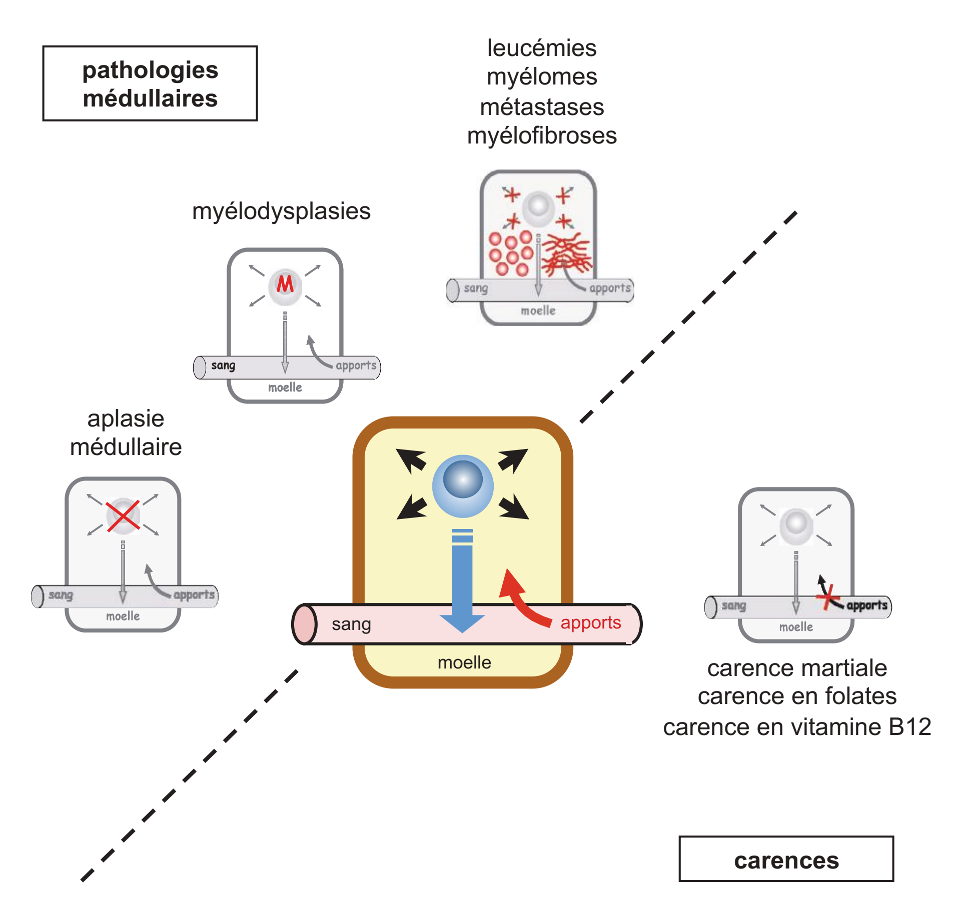


Fig. 1.14. Principales situations pathologiques à l'origine d'un déficit de production intramédullaire.

Les maladies hématologiques malignes des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes sont définies au sein de la classification OMS des hémopathies (2016), dont une version simplifiée figure dans le tableau 1.2.

Tableau 1.2. Classification OMS (2016) des tumeurs des tissus hématopoïétique et lymphoïde.

1.	Syndromes myéloprolifératifs : leucémie myéloïde chronique, polyglobulie primitive de Vaquez, splénomégalie myéloïde chronique ou myélofibrose primitive, thrombocytémie essentielle, mastocytoses
2.	Maladies myéloïdes ou lymphoïdes avec hyperéosinophilie et anomalies moléculaires de gènes récepteurs de facteurs de croissance
3.	Syndromes myélodysplasiques : plusieurs catégories selon le nombre de cytopénies sanguines, les anomalies morphologiques des lignées myéloïdes, le pourcentage de blastes et la nature des anomalies cytogénétiques
4.	Syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs : leucémie myélomonocytaire chronique et diverses maladies ne pouvant être classées ni dans la catégorie 1 ni dans la catégorie 3
5.	Leucémies aiguës myéloïdes (et tumeurs apparentées) : plusieurs types, selon la nature d'anomalies cytogénétiques (récurrentes ou non), l'existence d'un syndrome myélodysplasique ou d'une chimiothérapie préalables, l'existence d'une myélofibrose
6.	Leucémies aiguës lymphoblastiques B ou T
7.	Leucémies aiguës avec ambiguïté de lignée
8	Leucémies aiguës de cellules dendritiques plasmocytoïdes

(*Suite*)

Tableau 1.2. Suite.

9.	Hémopathies lymphoïdes malignes de phénotype B : leucémie lymphoïde chronique, lymphomes non hodgkiniens de faible grade (folliculaire, zone marginale, zone manteau) et de haut grade (lymphomes diffus à grandes cellules) de malignité, lymphome de Burkitt, myélome multiple, maladie de Waldenström, etc.
10.	Hémopathies lymphoïdes malignes de phénotype T : lymphomes T périphériques, mycosis fungoïdes, syndrome de Sézary, lymphomes T à grandes cellules, etc.
11.	Lymphome de Hodgkin
12.	Tumeurs des cellules histiocytaires et dendritiques : histiocytoses langerhansiennes, etc.
13.	Maladies lymphoprolifératives après transplantation d'organe

C. Anomalies constitutionnelles et acquises des hématies

La liste des anomalies génétiques affectant l'érythropoïèse est longue. Elles peuvent être regroupées en anomalies de l'hémoglobine, de la membrane cellulaire (cytosquelette) et des enzymes de la glycolyse intra-érythrocytaire (figure 1.15) :

- hémoglobine :
  - production insuffisante d'hémoglobine(s) normale(s) : thalassémies ;
  - production d'une hémoglobine anormale : drépanocytose ;
- membrane (cytosquelette) : maladie de Minkowski-Chauffard ;
- enzymes : déficit en G6PD et en pyruvate kinase.

Les anomalies acquises des hématies correspondent aux polyglobulies (*cf.* Item 314, au chapitre 6) et aux diverses catégories d'anémies, qu'on explore selon une démarche explicitée dans le chapitre 3 (Item 209).

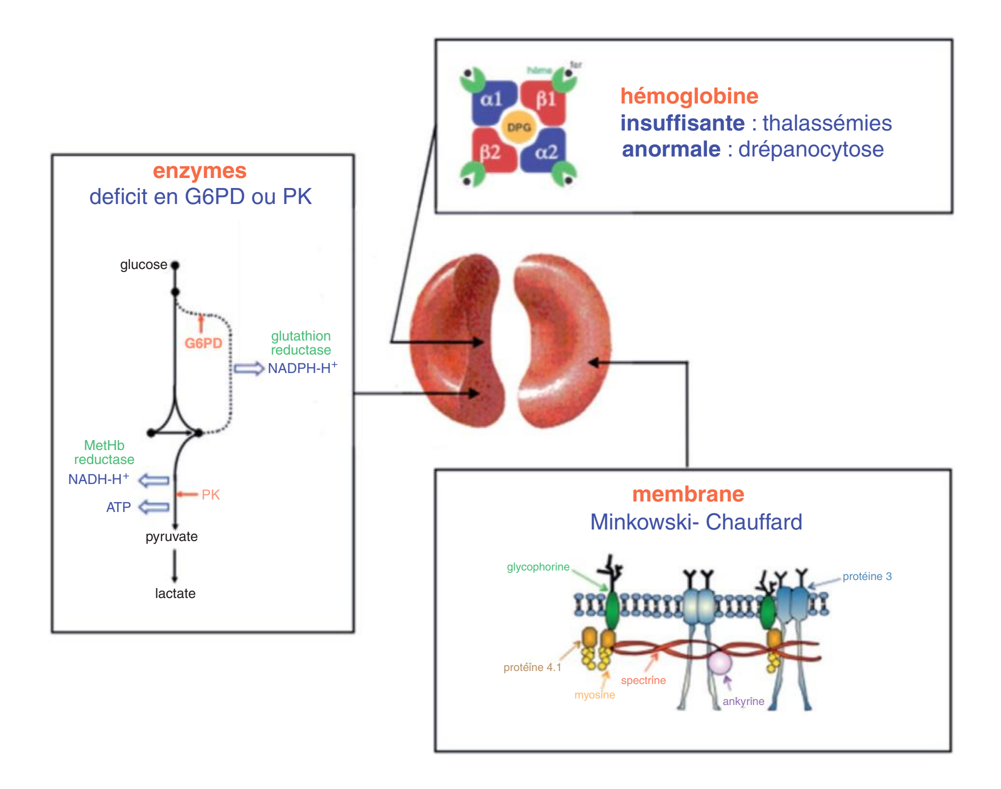


Fig. 1.15. Anomalies constitutionnelles des hématies

CHAPITRE

2

Item 208 – UE 7 Hémogramme chez l'adulte et l'enfant : indications et interprétation

I. Indications
II. Valeurs normales
III. Principales anomalies de l'hémogramme

Objectifs pédagogiques

- Argumenter les principales indications de l'hémogramme.
- Discuter l'interprétation des résultats.
- Justifier la démarche diagnostique si nécessaire.

L'hémogramme, ou numération-formule sanguine (NFS), est le premier examen biologique utilisé pour dépister, explorer et suivre la plupart des hémopathies tant bénignes que malignes. Ses indications sont par ailleurs très nombreuses et dépassent largement le cadre des pathologies hématologiques. C'est l'examen le plus prescrit en France.

Il est réalisé à partir d'un échantillon de sang prélevé par ponction veineuse le plus souvent au pli du coude et recueilli dans un tube contenant un anticoagulant sec de type EDTA (acide éthylène diamine tétra-acétique) – il n'est pas indispensable que le patient soit à jeun. On peut pratiquer un prélèvement par microméthode au talon chez le nouveau-né ou au bout du doigt chez les patients dont il convient de protéger le capital veineux (chimiothérapie, insuffisance rénale, etc.). L'hémogramme est un examen en grande partie automatisé, en utilisant des compteurs de cellules. Il apporte des informations quantitatives, mais également qualitatives sur les cellules sanguines.

Il comprend :

- la mesure de la concentration en hémoglobine (en g/l) ;
- le calcul de l'hématocrite correspondant au volume occupé par les hématies par rapport au volume du plasma (en %)
- le nombre des globules rouges (en téra ($\times 10^{12}$)/l) ;
- le volume globulaire moyen (VGM) (en femtolitres-fl) ;
- la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) (en g/l ou %) ;
- la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) (en pg/cell)
- la numération des plaquettes (PLT) (en giga [$\times 10^9$]/l) ;
- la numération des leucocytes (en giga [$\times 10^9$]/l) ;
- la formule leucocytaire (exprimée obligatoirement en valeur absolue pour chaque catégorie de leucocytes).

La formule leucocytaire est réalisée soit à l'aide de compteurs de cellules (formule automatisée), soit à partir d'une goutte de sang étalée sur une lame (frottis sanguin), séchée puis colorée (May-Grünwald-Giemsa) et lue au microscope par un opérateur expérimenté, seule technique permettant l'identification des cellules anormales.

I. Indications

Les indications de l'hémogramme sont très nombreuses.

Un hémogramme doit être pratiqué devant :

- des signes évoquant une diminution d'une ou plusieurs lignées sanguines :
  – syndrome anémique : triade de l'anémie = pâleur, asthénie, dyspnée et/ou signes d'anoxie (signes neurosensoriels (vertiges, céphalées, bourdonnements d'oreilles ou acouphènes, mouches volantes ou myodésopsies), palpitations, etc.),
  – syndrome hémorragique, purpura, ecchymoses ou hématomes anormaux,
  – syndrome infectieux inexpliqué, persistant, récidivant ou grave ;
- des signes évoquant une augmentation d'une ou plusieurs lignées sanguines :
  – érythrose cutanée ou prurit à l'eau,
  – thromboses artérielles ou veineuses,
  – syndrome tumoral : adénopathies, splénomégalie,
  – altération de l'état général : asthénie, anorexie, amaigrissement, fièvre au long cours, douleurs osseuses, etc. ;
- certaines situations dans lesquelles un contrôle de la NFS doit ou peut être effectué en absence de symptôme :
  – grossesse,
  – ictère,
  – médecine du travail,
  – médecine de dépistage,
  – en préopératoire,
  – en préthérapeutiques ou en suivi.

Un hémogramme doit être pratiqué **en urgence** devant :

- un état de choc ;
- une pâleur intense ;
- une angine ulcéro-nécrotique ou résistant aux antibiotiques ;
- une fièvre élevée après prise de médicament, surtout après chimiothérapie antimitotique ;
- une fièvre résistant aux antibiotiques ;
- un purpura pétéchial extensif, des bulles hémorragiques au niveau des muqueuses, des hémorragies rétiniennes au fond d'œil, syndrome hémorragique.

Dans tous les cas, l'hémogramme à visée diagnostique doit être pratiqué avant toute thérapeutique pouvant en modifier les données et l'interprétation (fer, vitamine B12, acide folique, transfusion, etc.).

II. Valeurs normales

- Les valeurs normales varient en fonction de l'âge, du sexe et de l'origine ethnique.
- Les laboratoires expriment les résultats du patient avec les valeurs normales en fonction de l'âge et du sexe et au moins une antériorité quand elle existe.

- Les valeurs normales indiquées plus loin sont celles en dehors desquelles une investigation complémentaire doit être entreprise.
- Quelques principes généraux d'interprétation de l'hémogramme peuvent être dégagés :
  – chaque lignée doit être interprétée **quantitativement** (nombre de cellules **en valeur absolue**, volumes, indices) et **qualitativement** (anomalies morphologiques, cellules anormales) ;
  – les données de l'hémogramme sont des mesures de concentration : la numération cellulaire tient compte à la fois des cellules et du contenant (plasma).

A. Hémoglobine et hématies

1. Hémoglobine

Les valeurs de référence de la concentration de l'hémoglobine sont les suivantes :
- homme adulte : 130 à 180 g/l (ou 13 à 18 g/dl) ;
- femme adulte : 120 à 160 g/l (ou 12 à 16 g/dl) ;
- nouveau-né : 140 à 230 g/l (ou 14 à 23 g/dl).

La valeur de l'hémoglobine est élevée de façon physiologique chez le nouveau-né : elle baisse progressivement et atteint sa valeur minimale chez le nourrisson vers l'âge de 3 mois. Elle est assez stable ensuite (110–140 g/l) jusqu'à 6 ans, puis augmente très progressivement pour atteindre les valeurs de l'adulte vers l'âge de 15 ans.

Une anémie est définie en pratique par une diminution de la concentration de l'hémoglobine au-dessous de ces valeurs seuils. N'interviennent dans cette définition ni le nombre d'hématies, ni l'hématocrite. Une anémie devra toujours être caractérisée par sa profondeur (valeur de la concentration en hémoglobine), le volume des hématies (VGM) (normocytaire, microcytaire, macrocytaire), la chromie (CCMH) (normochrome, hypochrome, hyperchrome), son caractère régénératif ou non et son caractère isolé ou associé à d'autres cytopénies.

Tout nouveau diagnostic d'anémie doit s'accompagner de la numération des réticulocytes, qui ne fait pas partie de l'hémogramme standard et doit être ajoutée à la prescription de la NFS. Les réticulocytes sont des hématies immatures avec encore des capacités de synthèse protéique qui maturent 24 heures-48 heures dans le sang avant de devenir des hématies. Ils ne s'interprètent qu'en parallèle de la concentration en hémoglobine et en valeur absolue. Le nombre normal de réticulocytes, en l'absence d'anémie, varie de 20 à 100 giga/l chez l'adulte et l'enfant (jusqu'à 350 giga/l chez le nouveau-né) ; un nombre supérieur à 150 giga/l définit le caractère régénératif d'une anémie (*cf.* Item 209, au chapitre 3) ; *a contrario*, un nombre inférieur à 150 giga/l définit une anémie non régénérative chez un patient anémique. Néanmoins cette élévation des réticulocytes peut demander quarante-huit voire soixante-douze heures en situation aiguë, et une mesure surprenante doit être contrôlée.

La mesure d'hémoglobine s'exprimant en concentration, il faut se méfier des « fausses anémies » par hémodilution liée à une augmentation de la volémie plasmatique observées dans les situations :
- physiologiques chez la femme enceinte, pour qui la limite inférieure de l'hémoglobine est de 105 g/l à partir du deuxième trimestre de grossesse ;
- pathologiques lors des hyperprotidémies importantes (par exemple, les gammapathies monoclonales), de l'insuffisance cardiaque et de l'hypersplénisme.

À l'inverse, une hémoconcentration peut augmenter l'hémoglobine (déshydratation, diurétiques) et masquer une anémie, voire induire de « fausses polyglobulies ».

2. Volume globulaire moyen

Le volume globulaire moyen (VGM) est mesuré par les automates ou par le rapport entre l'hématocrite et le nombre d'hématies.

La valeur normale est de 82 à 98 fl (femtolitres). En pratique, on retient généralement les définitions suivantes :

- microcytose :
  - VGM < 80 fl chez l'adulte,
  - VGM < 70 fl chez l'enfant entre 3 mois et 4 ans ;
- macrocytose :
  - VGM > 100 fl chez l'adulte,
  - VGM > 95 fl chez l'enfant entre 3 mois et 4 ans ;
- normocytose :
  - 80 fl < VGM < 100 fl chez l'adulte,
  - 70 fl < VGM < 88 fl chez l'enfant entre 3 mois et 4 ans.

Le VGM est élevé à la naissance (100–120 fl). Un VGM < à 93 fl à la naissance doit être considéré comme pathologique. Il diminue progressivement en parallèle de la baisse de l'hémoglobine et atteint les valeurs les plus faibles entre 3 mois et 4 ans (70–88 fl), puis augmente progressivement pour atteindre les valeurs de l'adulte vers 12 à 15 ans.

Chaque individu a un VGM qui lui est propre (au sein des valeurs normales) et qui reste stable tout au long de la vie adulte (baisse ou hausse importante : signe pathologique).

3. Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine, ou CCMH

La concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) correspond à la concentration moyenne en hémoglobine dans une hématie (on la calcule en divisant la valeur de la concentration en hémoglobine par l'hématocrite).

La valeur normale quels que soit l'âge et le sexe est comprise entre 32 et 36 g/dl, permettant de définir :

- l'hypochromie : CCMH < 32 g/dl (ou < 320 g/l) ;
- la normochromie : 32 < CCMH < 36 g/dl (ou 320–360 g/l).

L'hyperchromie (CCMH > 36 g/dl ou > 360 g/l) est très rare, évoquant en premier lieu une erreur de l'hémogramme automatisé (le plus souvent liée à la présence d'une agglutinine froide perturbatrice des mesures), plus rarement une « hyperchromie vraie » (sphérocytose héréditaire, hémoglobinopathie, diabète).

4. Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine

La teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) correspond à la quantité d'hémoglobine contenue dans une hématie (concentration en hémoglobine divisée par le nombre d'hématies). Les valeurs normales quels que soit l'âge et le sexe sont de 27 à 32 pg par cellule. C'est un indice érythrocytaire peu utilisé. Il est cependant un excellent signe de carence martiale lorsqu'associé à une CCMH < 32 g/dl, la TCMH est < 24 pg/cell, permettant dans ce cas de se passer du compte des réticulocytes dans l'exploration de l'anémie. Ces indices de concentration et de teneur qui constituent la définition officielle doivent être confrontés à l'aspect sur frottis, capable de repérer une hypochromie ou une hyperchromie avec la même signification et une grande fiabilité. L'analyse du frottis va par ailleurs orienter le diagnostic et les examens biologiques à prescrire.

B. Leucocytes sanguins : numération

La numération des leucocytes sanguins varie en fonction de l'âge :

- naissance : 10 à 26 giga/l ;
- 3 mois : 6 à 12 giga/l ;
- 1 an : 6 à 15 giga/l ;
- 3 à 6 ans : 6 à 15 giga/l ;
- 10 à 12 ans : 4,5 à 13,5 giga/l ;
- adulte : 4 à 10 giga/l.

Chez l'adulte, les valeurs sont identiques chez l'homme et la femme.

Les valeurs au-delà des valeurs seuils définissent :

- **l'hyperleucocytose : leucocytes > 10 giga/l ;**
- **la leucopénie : leucocytes < 4 giga/l.**

En pratique,la formule leucocytaire exprimée en valeurs absolues définit quelle(s) catégorie(s) cellulaire(s) est (sont) en excès ou en défaut.

C. Leucocytes sanguins : formule

La formule leucocytaire, exprimée en pourcentage, n'a aucun intérêt prise isolément. On interprète les chiffres sur les valeurs absolues.

Les normes sont les suivantes chez l'adulte :

- **polynucléaires neutrophiles : 1,5–7 giga/l ;**
- **polynucléaires éosinophiles : 0,05–0,5 giga/l ;**
- **polynucléaires basophiles : 0,01–0,05 giga/l ;**
- **lymphocytes : 1,5–4 giga/l ;**
- **monocytes : 0,1–1 giga/l.**

Chez le nouveau-né les valeurs sont plus élevées :

- polynucléaires neutrophiles : 6–26 giga/l ;
- lymphocytes : 2–7 giga/l ;
- monocytes : 0,4–3,1 giga/l.

Au cours des premiers mois de la vie :

- la leucocytose totale diminue progressivement, surtout par baisse du nombre des polynucléaires neutrophiles (1–7 giga/l de 1 mois à 1 an, puis 1,5–9 giga/l jusqu'à 4 ans, puis les valeurs se rapprochent de plus en plus de cellules de l'adulte) ;
- le nombre des monocytes suit une évolution comparable : 0,2–1,5 giga/l jusqu'à 1 an, puis 0,2–1 giga/l jusqu'à l'âge adulte ;
- le nombre des lymphocytes reste élevé : 2–10 giga/l entre 1 et 4 ans, puis les valeurs se rapprochent progressivement de celles de l'adulte vers 10–12 ans.

D. Plaquettes sanguines : numération

Incluse dans la demande d'un hémogramme, elle n'a pas besoin d'une prescription spécifique.

Les valeurs sont les suivantes :
- valeurs normales : 150–400 giga/l ;
- thrombopénie : < 150 giga/l ;
- thrombocytose (hyperplaquettose) : > 400 giga/l.
- entre 15 jours et 6 mois, le chiffre de plaquettes peut être compris entre 150–600 giga/l

Toute thrombopénie sans manifestation clinique doit faire rechercher systématiquement une fausse thrombopénie par agrégation des plaquettes à l'EDTA.

L'anticoagulant EDTA provoque chez un patient sur 5 000 une agrégation des plaquettes entre elles dans le tube de prélèvement (c'est-à-dire *in vitro*) : les agrégats sont le plus souvent repérés par les compteurs de cellules, mais les automates sont incapables de compter individuellement les plaquettes au sein des agrégats, l'automate ne compte que les plaquettes libres, d'où une « fausse thrombopénie ». Malgré l'attention apportée par les biologistes sur ce fait, il faut l'avoir à l'esprit quand on découvre une thrombopénie. Cette fausse thrombopénie ne s'accompagne pas de signes hémorragiques. Un prélèvement de sang sur un autre anticoagulant comme le citrate ou en microméthode permet de faire un décompte plaquettaire réel.

III. Principales anomalies de l'hémogramme

Anomalies demandant une prise en charge urgente par un spécialiste :
- hémoglobine < 60 g/l chez l'adulte et l'enfant, ou < 110 g/l chez le nouveau-né, ou mal tolérée ;
- hématocrite > 60 % (adulte) ;
- neutropénie < 0,2 giga/l (agranulocytose) ;
- thrombopénie < 10 giga/l, même en l'absence de syndrome hémorragique ;
- hyperleucocytose avec cellules immatures > 20 giga/l.

A. Anémies

(*Cf.* Item 209, au chapitre 3.)

En pratique, l'anémie est définie par une diminution de la concentration de l'hémoglobine à l'hémogramme, après avoir éliminé une fausse anémie par hémodilution. Les anémies sont classées en fonction du VGM, de la CCMH, de leur caractère régénératif (lorsque les réticulocytes sont > 150 giga/l) ou arégénératif (réticulocytes < 150 giga/l) et de leur caractère isolé ou associé à d'autres cytopénies. Cette définition, commode, oublie toutefois l'anémie aiguë hémorragique dans laquelle la perte de sang ne modifie pas au début le rapport entre les cellules et le plasma, et inclut à tort les fausses anémies par hémodilution – par exemple, celles de la femme enceinte. Ces situations seront traitées à part. Quoi qu'il en soit, cette approximation si l'on en connaît les limites est très commode.

Les anémies *microcytaires* (VGM < 80 fl chez l'adulte, < 70 fl chez l'enfant) traduisent un trouble de la synthèse de l'hémoglobine. Les plus fréquentes sont les anémies hyposidérémiques par carence martiale. Elles nécessitent une exploration du métabolisme du fer et une recherche étiologique. Les anémies inflammatoires responsables également d'anémies hyposidérémiques deviennent microcytaires et hypochromes quand elles sont très chroniques.

Les syndromes thalassémiques ne sont pas rares, souvent asymptomatiques et de découverte fortuite.

Les anémies *macrocytaires* (VGM > 100 fl chez l'adulte, > 95 fl chez l'enfant) évoquent en premier lieu :

- éthylisme (adulte) ;
- déficit en cyanocobalamine (vitamine B12) ou en acide folique (vitamine B9) ;
- syndromes myélodysplasiques (surtout chez l'adulte), particulièrement chez le sujet âgé ;
- prise de certains médicaments (surtout chez l'adulte, parfois chez l'enfant) ;
- une insuffisance médullaire (anémie de Fanconi, etc.)

D'autres étiologies seront systématiquement recherchées et faciles à éliminer : régénération médullaire (quand les réticulocytes sont augmentés > 200 giga/l du fait de la taille des réticulocytes, 25 % plus importante que les globules rouges), hypothyroïdie (clinique, TSH), hépatopathies autres que l'éthylisme (adulte, enfant), hémopathies malignes (le plus souvent normocytaires, parfois macrocytaires).

Les anémies *normocytaires* (VGM compris entre 80 et 100 fl chez l'adulte, entre 70 et 95 fl chez l'enfant) seront distinguées en fonction du contexte clinique et de la numération des réticulocytes :

- anémies regénératives (numération des réticulocytes > 150 giga/l) : traduisant une régénération médullaire après hémolyse ou hémorragie aiguë ou post-chimiothérapie ;
- anémies arégénératives (numération des réticulocytes normale ou diminuée) : altération de la moelle osseuse (atteinte centrale), explorées par le myélogramme après avoir éliminé systématiquement :
  - une insuffisance rénale,
  - une pathologie thyroïdienne,
  - une inflammation chronique.

B. Polyglobulies

(*Cf.* Item 314, au chapitre 6.)

C'est la quantité d'hémoglobine intra-érythrocytaire circulante qui est utilisée pour caractériser une polyglobulie, même si l'augmentation du nombre des globules rouges à l'hémogramme peut conduire à l'évoquer (au-delà de 6 tera/l chez l'homme et 5,5 tera/l chez la femme).

On se souviendra que l'hémoglobine est physiologiquement élevée à la naissance.

C. Polynucléoses neutrophiles

Chez l'adulte : polynucléaires neutrophiles > 7 giga/l.

Les polynucléoses neutrophiles *isolées* (sans anémie, thrombopénie ou myélémie) sont exceptionnellement liées à une hémopathie. Elles évoquent en premier lieu une *infection bactérienne* :

- généralisées : septicémies ;
- ou localisées : angines, dents, autres infections ORL, infections urinaires, biliaires, ostéomyélites, appendicite, etc.

Toutefois, certaines infections ne s'accompagnent pas de polynucléose neutrophile : ce signe négatif a une bonne valeur d'orientation au cours de la fièvre typhoïde, de la brucellose et de la tuberculose.

Les infections virales n'entraînent en général pas de polynucléose neutrophile en dehors d'une surinfection.

Les *causes physiologiques* connues doivent être éliminées comme :

- effort physique ;
- période postprandiale ;
- fin de grossesse, suites de couches ;
- suites opératoires ;
- nouveau-né.

Des polynucléoses neutrophiles d'« *entraînement* », par hyperstimulation de la production médullaire, peuvent être facilement reconnues : hémolyse, traitement par facteur de croissance (G-CSF), etc.

Autres causes pathologiques (adultes, ou adultes et enfants selon les causes) :

- tabagisme ;
- maladies inflammatoires ;
- nécroses tissulaires (infarctus, pancréatite) ;
- cancers ;
- lymphomes ;
- médicaments (corticoïdes, lithium) ;
- syndromes myéloprolifératifs.

Dans les syndromes myéloprolifératifs, la leucémie myéloïde chronique (LMC) et la myélofibrose primitive comportent toujours une myélémie associée. La maladie de Vaquez et la thrombocytémie essentielle peuvent s'accompagner d'une polynucléose neutrophile.

D. Myélémies

La myélémie est le passage dans le sang de formes immatures (précurseurs) de la lignée granuleuse de la moelle : métamyélocytes, myélocytes et, moins souvent, promyélocytes. La myélémie est physiologique la première semaine de vie.

Une myélémie significative (supérieure à 2 %) est pathologique.

Les principales étiologies des myélémies sont les suivantes :

- transitoires :
  - infections graves (septicémies),
  - anémies hémolytiques,
  - réparations d'hémorragies,
  - régénérations médullaires à la suite d'une chimiothérapie ou d'insuffisance médullaire avec ou sans traitement par des facteurs de croissance ;
- chroniques :
  - syndromes myéloprolifératifs,
  - métastases ostéomédullaires.

L'*érythroblastose* sanguine (érythroblastémie) correspond au passage dans le sang d'érythroblastes (précurseurs des globules rouges dans la moelle). Elle est également physiologique la première semaine de vie et régresse ensuite totalement.

L'*érythromyélémie* est l'association d'une myélémie et d'une érythroblastose sanguine.

E. Neutropénies

Chez l'adulte : polynucléaires neutrophiles < 1,5 giga/l.

Le risque d'une neutropénie, quelle qu'en soit l'étiologie, est l'infection (bactérienne et mycosique) : il est majeur au-dessous de 0,5 giga/l (*cf.* Item 293, au chapitre 7, « Agranulocytose médicamenteuse »). Les sujets d'origine africaine (quel que soit l'endroit où ils vivent dans le monde) ont de façon physiologique une valeur normale de polynucléaires neutrophiles (PNN) plus basse, pouvant aller jusqu'à 1 giga/l du fait d'une margination excessive des PNN (pool marginal des PNN adhérents aux cellules endothéliales augmenté). Ils courent cependant les mêmes risques infectieux en cas de neutropénie sévère.

Dans les neutropénies modérées, la notion d'évolution quantitative à plusieurs hémogrammes successifs sera importante dans la décision d'explorations complémentaires. Les neutropénies isolées et transitoires évoquent en premier une étiologie *médicamenteuse* ou *virale*. Les neutropénies isolées asymptomatiques et fluctuantes évoquent prioritairement un *trouble de margination* des polynucléaires neutrophiles.

Dans le sang, les neutrophiles se répartissent à peu près équitablement entre un secteur marginal et un secteur circulant : ces deux secteurs s'équilibrent à l'état physiologique (figure 2.1). Les automates d'hématologie quantifient le pool circulant des PNN. Le stress, la digestion, l'exercice physique, le tabac, les corticoïdes mobilisent les neutrophiles vers le secteur circulant. Avec un prélèvement non à jeun, les neutrophiles se démarginent (durée d'environ 1 h 30).

La moelle osseuse constitue une réserve importante de neutrophiles, mobilisable en cas de besoin sous l'effet de toxines bactériennes ou d'un traitement par les corticoïdes.

En pathologie, des troubles de répartition des neutrophiles sont fréquents, induisant une neutropénie. Elle est améliorée par les facteurs de mobilisation cités, mais aussi par les corticoïdes ou l'adrénaline, qui constituent des tests diagnostiques.

Les neutropénies d'aggravation progressive ou associées à d'autres anomalies (macrocytose, anémie) doivent faire évoquer une hémopathie et consulter un spécialiste.

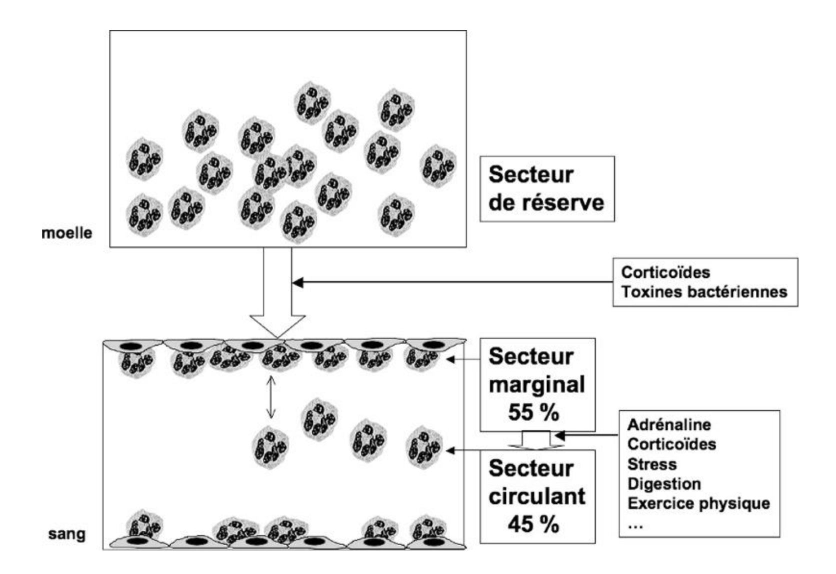


Fig. 2.1. Secteurs de répartition des polynucléaires neutrophiles.

Les principales étiologies des neutropénies sont les suivantes :

- médicaments ;
- infections :
  - typhoïde, brucellose,
  - septicémies graves,
  - hépatites virales ;
- hypersplénisme ;
- hémopathies malignes ;
- autres :
  - troubles de répartition,
  - congénitales,
  - connectivites,
  - radiations ionisantes.

F. Hyperéosinophilies

(*Cf.* Item 214, au chapitre 15)

Polynucléaires éosinophiles > 0,5 giga/l.

Les hyperéosinophilies sont rarement la traduction d'une hémopathie. Les deux principales étiologies sont parasitaires et allergiques.

Chez le nourrisson prématuré, vers six à huit semaines de vie, une éosinophilie physiologique transitoire (quelques semaines) est fréquente (1–2 giga/l).

G. Hyperbasophilies

Polynucléaires basophiles > 0,05 giga/l.

L'excès de polynucléaires basophiles est souvent rencontré, de façon modérée, lors des états allergiques. Les augmentations importantes accompagnent généralement les syndromes myéloprolifératifs.

H. Hyperlymphocytoses

Chez l'adulte : lymphocytes > 4,0 giga/l.

Une hyperlymphocytose vraie se définit par une augmentation du nombre absolu de lymphocytes sanguins. Le terme d'« inversion de formule leucocytaire » est sans signification précise

et doit être banni. Les causes d'hyperlymphocytose sont très différentes en fonction de l'âge et de la morphologie des cellules lymphocytaires.

L'hyperlymphocytose est affirmée par un nombre de lymphocytes sanguins supérieur à la normale. Chez l'enfant, cette normale est variable en fonction de l'âge :

- 0–1 mois : 2,0–17,0 giga/l ;
- 6 mois : 4,0–13,5 giga/l ;
- 1 an : 4,0–10,5 giga/l ;
- 1–4 ans : 1,7–7,5 giga/l ;
- 5–9 ans : 1,4–5 giga/l.

Les hyperlymphocytoses constituées de cellules morphologiquement normales :

- chez l'enfant, sont réactionnelles à une infection et bénignes : coqueluche, viroses ;
- chez l'adolescent, sont parfois accompagnées ou accompagnent un syndrome mononucléosique ;
- chez l'adulte, surtout après 40 ans, évoquent en premier lieu un syndrome lymphoprolifératif, ensemble de maladies comportant une hyperlymphocytose, liées à la prolifération clonale de cellules lymphocytaires de type B dans la moelle osseuse et secondairement dans le sang et les organes lymphoïdes (ganglions, rate). La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est plus fréquente que les phases leucémisées des lymphomes.

Toute hyperlymphocytose chronique de l'adulte – c'est-à-dire persistant ou augmentant après un contrôle effectué six à huit semaines plus tard – nécessite la réalisation d'un immunophénotypage des lymphocytes sanguins. C'est un examen essentiel pour affirmer une leucémie lymphoïde chronique ou orienter vers l'un des autres syndromes lymphoprolifératifs.

L'hyperlymphocytose doit être distinguée des autres cellules qui lui ressemblent parfois :

- grands mononucléaires hyperbasophiles, lymphocytes activés ou stimulés : diverses dénominations pour des cellules d'allure polymorphe qui caractérisent un syndrome mononucléosique ;
- « blastes » de leucémie aiguë.

I. Lymphopénies

Chez l'adulte : lymphocytes < 1,5 giga/l.

La recherche d'une étiologie doit être systématique lorsque leur nombre est inférieur à 1,0 giga/l.

Les étiologies les plus fréquentes sont :

- infections virales (tous les types de virus, incluant celui de l'immunodéficience humaine), parfois bactériennes (signe de gravité) ;
- lymphomes ;
- cancers, radiothérapies, chimiothérapies et traitements immunosuppresseurs ;
- corticothérapie ;
- déficits immunitaires primitifs ;
- maladies auto-immunes (lupus) ;
- insuffisance rénale chronique ;
- rares formes idiopathiques.

J. Hypermonocytoses

Monocytes > 1 giga/l.

On distingue :

- les monocytoses transitoires, généralement réactionnelles à des pathologies infectieuses ou inflammatoires ;
- les monocytoses chroniques, généralement liées à une hémopathie maligne qu'il convient d'explorer en milieu spécialisé.

Les principales étiologies sont les suivantes :

- monocytoses réactionnelles :
  - bactériennes : tuberculose, brucellose, endocardites, typhoïde,
  - parasitaires : paludisme, leishmaniose,
  - cancers,
  - inflammation,
  - nécrose tissulaire,
  - phase de réparation d'une agranulocytose ;
- monocytoses primitives :
  - leucémie myélomonocytaire chronique chez les sujets âgés,
  - leucémie myélomonocytaire juvénile (LMMJ) chez l'enfant,
  - leucémie aiguë monoblastique.

K. Thrombopénies

(*Cf.* Item 210, au chapitre 16)

Plaquettes < 150 giga/l.

Il faut penser à éliminer la fausse thrombopénie à l'EDTA (*cf. supra*), surtout s'il n'y a pas de purpura.

La démarche étiologique diffère selon qu'il s'agit d'un nouveau-né, d'un enfant, ou d'un adulte.

Une thrombopénie peut être de *découverte systématique* ou *révélée par un syndrome hémorragique* : il s'agit typiquement d'un purpura cutanéomuqueux, pétéchial et diffus parfois associé à des hématomes spontanés.

Le risque hémorragique est variable :

- il n'y a pas de risque hémorragique spontané tant que les plaquettes sont > 50 giga/l, sauf thrombopathie associée (par exemple, dans l'insuffisance rénale ou après prise de certains médicaments) ;
- le risque hémorragique spontané d'une thrombopénie existe et est grave (mortalité d'environ 5 %).

Intérêt du myélogramme dans l'exploration d'une thrombopénie :

- quand la thrombopénie est isolée et sans cause évidente, le myélogramme permet d'orienter vers l'origine :
  - centrale (mégacaryocytes absents ou dysmorphiques, voire présence de cellules anormales dans la moelle osseuse),

  – périphérique (moelle riche en mégacaryocytes normaux, pas de cellules anormales dans la moelle osseuse) ;
- quand la thrombopénie n'est pas isolée, il s'agit d'une bi- ou d'une pancytopénie, pour laquelle le myélogramme est souvent nécessaire.

Des précautions doivent être prises chez les patients thrombopéniques.

Les gestes à éviter ou à encadrer de précautions (transfusion de plaquettes par exemple en cas de thrombopénie centrale), surtout en cas de thrombopénie inférieure à 50 giga/l :
- injection intramusculaire ;
- biopsies percutanées ;
- toute intervention chirurgicale (y compris avulsion dentaire) ;
- ponction lombaire ;
- ponction pleurale ou péricardique ;
- sports traumatisants.

L. Hyperplaquettoses ou thrombocytoses

Plaquettes > 400 giga/l.

En pratique, on explore les hyperplaquettoses > 450 giga/l. Elles comportent un risque thrombotique (jusqu'à 1 500 giga/l) et un risque hémorragique (surtout si numération > 1 500 giga/l).

Elles sont réactionnelles (taux généralement < 800 giga/l) :
- à un stress : chirurgie, accouchement, etc. ;
- à un syndrome inflammatoire ;
- à une carence martiale ;
- à une splénectomie.

Plus rarement, la thrombocytose correspond à l'un des syndromes myéloprolifératifs : thrombocytémie essentielle, maladie de Vaquez, leucémie myéloïde chronique, myélofibrose primitive (*cf.* Item 314, au chapitre 6).

Points clés

- L'hémogramme est l'examen biologique le plus prescrit en France.
- Il doit être pratiqué avant toute thérapeutique pouvant en modifier les données et l'interprétation.
- Les valeurs normales varient en fonction de l'âge, du sexe et de l'origine ethnique.
- C'est en pratique la valeur de l'hémoglobine qui définit une anémie ou une suspicion de polyglobulie.
- L'hémogramme donne des valeurs d'hémoglobine en concentration. Il existe donc de fausses anémies par hémodilution et des pseudo-polyglobulies par hémoconcentration.
- La formule leucocytaire exprimée en pourcentage n'a pas d'intérêt : il faut interpréter chacune des lignées leucocytaires en chiffres absolus.


This page intentionally left blank

CHAPITRE

3

Item 209 – UE 7 Anémie chez l'adulte et l'enfant

I. Définition
II. Syndrome anémique clinique
III. Mécanismes des anémies
IV. Anémies microcytaires
V. Anémies normocytaires non régénératives
VI. Anémies normocytaires régénératives
VII. Anémies macrocytaires

Objectifs pédagogiques

- Argumenter les principales hypothèses diagnostiques.
- Justifier les examens complémentaires pertinents.
- Argumenter l'attitude thérapeutique dans les anémies carentielles et planifier leur suivi.

L'hémoglobine contenue dans les globules rouges du sang transporte l'oxygène vers les tissus utilisateurs : tout au long de la vie (adulte), la quantité d'hémoglobine sanguine demeure stable et assure cette fonction vitale.

Si la quantité d'hémoglobine du compartiment sanguin diminue, il apparaît un défaut d'oxygénation tissulaire (hypoxie), que l'organisme va pouvoir compenser (adaptation cardiorespiratoire) ou non, induisant alors une partie de la symptomatologie clinique des anémies.

Interrogatoire, examen clinique et examen attentif de tous les paramètres de l'hémogramme constituent le socle de la démarche diagnostique d'une anémie.

I. Définition

L'anémie se définit par la diminution de l'hémoglobine contenue dans les globules rouges du sang au-dessous des valeurs de référence à l'hémogramme.[2]

[2] En réalité, l'anémie correspond à une baisse de la quantité totale d'hémoglobine du compartiment circulatoire, c'est-à-dire une baisse du volume globulaire total (VGT). VGT et volume total de plasma circulant (VPT) constituent la masse sanguine ou volume sanguin total (VST). Le VGT, le VPT et le VST ne sont pas mesurables en pratique quotidienne (ils nécessitent des techniques isotopiques) : on considère que l'hémogramme obtenu après ponction d'un échantillon sanguin (au pli du coude chez l'adulte) est le reflet du VGT et du VPT.

La valeur de l'hémoglobine sanguine (donnée ici en USI (g/L), mais souvent encore rendue dans les analyses de laboratoire en g/dL) varie en fonction du sexe (chez l'adulte) et de l'âge, et on évoque une anémie quand :
- homme adulte : hémoglobine < 130 g/L ;
- femme adulte : hémoglobine < 120 g/L ;
- enfant entre 6 et 14 ans : hémoglobine < 120 g/L ;
- jeune enfant < 6 ans : hémoglobine < 110 g/L ;
- nouveau-né : hémoglobine < 140 g/L ;
- femme enceinte, à partir du 2e trimestre de grossesse : anémie si hémoglobine < 105 g/L pour tenir compte de l'hémodilution physiologique (*cf. infra*).

Chez le sujet âgé, voire très âgé, et en bonne santé, les valeurs normales de l'hémoglobine ne diffèrent pas de celles de l'adulte plus jeune.

Cette définition d'une anémie n'est valable que si le volume plasmatique total (VPT) est resté stable. Si le VPT est augmenté, l'hémogramme va montrer une « *fausse anémie* » ou « anémie par hémodilution ». De telles situations sont facilement identifiables :
- grossesse, à partir du second trimestre ;
- splénomégalie volumineuse ;
- certaines dysglobulinémies monoclonales à taux élevés (myélome IgA, macroglobulinémie de Waldenström) ;
- insuffisance cardiaque sévère.

À l'opposé, une baisse du VPT peut minimiser une anémie vraie (hémoconcentration, panhypopituitarisme, insuffisance surrénale chronique, hypothyroïdie).

Le nombre d'hématies et l'hématocrite n'entrent pas dans la définition d'une anémie ; les autres paramètres de l'hémogramme fournissent en revanche des informations essentielles pour le diagnostic étiologique.

II. Syndrome anémique clinique

Les plaintes les plus fréquentes sont : faiblesse, diminution de la tolérance à l'exercice, fatigabilité accrue au travail, essoufflement, palpitations (ou d'autres signes d'ajustement cardiorespiratoire à l'anémie).

Parfois, le patient consulte pour une autre raison, qu'il faut cerner, mais l'interrogatoire et l'examen clinique vont retrouver des signes en rapport avec une anémie.

Les signes cliniques sont peu spécifiques et il n'est pas rare que l'anémie soit découverte lors de la réalisation de l'hémogramme : il faut alors rattacher ce signe à la maladie du patient ou savoir s'il est surajouté.

A. Interrogatoire

L'interrogatoire cherche à préciser le syndrome anémique et les divers éléments permettant d'orienter le diagnostic étiologique ; la démarche est complétée avec l'hémogramme.

Sont indispensables à la démarche : le contexte de découverte de l'anémie, la rapidité d'installation de l'anémie, les antécédents (médicaux et chirurgicaux), les traitements en cours ou passés (notamment : anticoagulants, antiagrégants, AINS), un recueil des hémogrammes antérieurs, la notion de voyages, les antécédents familiaux (maladie constitutionnelle ?), les signes fonctionnels digestifs, les habitudes alimentaires (régime), des modifications menstruelles chez la femme en activité génitale, l'existence de troubles digestifs, de douleurs osseuses, etc.

B. Signes liés à la baisse de l'hémoglobine circulante

Indépendamment de la cause de l'anémie, on observe habituellement l'association d'une pâleur et d'une symptomatologie fonctionnelle liée à l'hypoxie tissulaire.

1. Pâleur

- Généralisée, cutanée et muqueuse.
- Surtout nette au niveau de la coloration sous-unguéale et des conjonctives.
- Très variable d'un patient à l'autre pour un taux d'hémoglobine identique.
- Elle a d'autant plus de valeur diagnostique que son caractère acquis peut être retrouvé.

2. Manifestations fonctionnelles hypoxiques

Elles sont souvent révélatrices :

- asthénie ;
- dyspnée d'effort puis de repos ;
- vertiges, céphalées, acouphènes, mouches volantes ;
- tachycardie, angor d'effort ;
- souffles cardiaques anorganiques.

L'anémie peut par ailleurs provoquer la décompensation ou l'aggravation d'une pathologie cardiaque ou respiratoire préexistante.

3. Tolérance clinique de l'anémie (signes de gravité)

La tolérance dépend :

- de l'intensité de l'anémie, définie par le taux d'hémoglobine ;
- de l'existence de pathologies antérieures, en particulier cardiovasculaires, souvent liées à l'âge ;
- de la rapidité d'installation.

Ainsi, pour une valeur d'hémoglobine identique, une anémie d'installation rapide sera moins bien supportée qu'une anémie d'installation progressive : dans cette seconde situation, l'organisme a le temps de développer les mécanismes d'adaptation à l'hypoxie tissulaire.

Des manifestations d'intolérance sévère peuvent imposer un traitement transfusionnel d'urgence après réalisation d'un bilan étiologique *a minima*.

C. Autres signes à rechercher

Des troubles digestifs peuvent exister (modifications du rythme des selles, etc.), de même que rarement des œdèmes discrets.

À côté des signes en rapport avec la baisse de l'hémoglobine, il faudra rechercher les signes d'une maladie sous-jacente qui aura pu provoquer l'anémie et préciser au minimum l'existence (*cf.* encadré) :

- d'une fièvre, évoquant une symptomatologie infectieuse ou inflammatoire ;
- d'une insuffisance rénale ;
- d'une insuffisance hépatique (hépatomégalie, signes d'hypertension portale) ;
- d'une endocrinopathie ;
- d'un cancer ;
- d'une maladie hématologique (splénomégalie, adénopathies) ;
- d'un ictère, etc.

L'anémie n'est pas un diagnostic, mais un symptôme imposant une recherche étiologique.

Diagnostic étiologique d'une anémie de l'adulte : apport de l'examen clinique

- Ictère, splénomégalie → Anémie hémolytique.
- Signes cliniques de sidéropénie (muqueuses, phanères) → Carence martiale.
- Ascite, circulation veineuse collatérale abdominale, hépatosplénomégalie → Cirrhose.
- Glossite, troubles neurologiques → Carence en vitamine B12.
- Syndrome hémorragique cutanéomuqueux → Insuffisance médullaire qualitative ou quantitative par thrombopénie centrale associée.
- Adénopathies, splénomégalie → Hémopathie maligne.

D. Examens biologiques d'orientation devant une symptomatologie anémique

La prescription d'un hémogramme, avec étude de la morphologie des globules rouges par analyse cytologique du frottis sanguin après coloration au May-Grünwald-Giemsa est indispensable. La numération des réticulocytes (qui doit être prescrite spécifiquement car non incluse dans l'hémogramme standard) est indispensable à l'exploration d'une anémie normocytaire et macrocytaire, mais non nécessaire dans les anémies microcytaires **par carence martiale** évidente car, en dehors de la phase de supplémentation avec crise réticulocytaire, l'anémie y est arégénérative (*cf. infra*).

Selon le contexte, on prescrira quelques examens complémentaires :

- bilan inflammatoire ;
- bilan hépatique ;
- bilan d'hémolyse ;
- bilan martial ;
- groupage sanguin si une transfusion est envisagée.

III. Mécanismes des anémies

Les anémies sont classées en deux grands groupes selon leur mécanisme (*cf.* encadré) :

- les anémies d'origine centrale sont arégénératives : conséquence d'une insuffisance de production médullaire, elles s'accompagnent d'un taux de réticulocytes < 120 giga/L ;
- les anémies d'origine périphérique sont régénératives : conséquence d'un raccourcissement de la durée de vie dans le compartiment circulatoire, elles s'accompagnent habituellement d'un nombre élevé de réticulocytes (> 120 giga/L).

Remarque : Il existe des anémies « mixtes », multifactorielles, non régénératives : cirrhoses, insuffisances rénales, cancers, endocrinopathies…, fréquemment rencontrées en médecine courante.

L'hémogramme (*cf.* Item 208, au chapitre 2) :

- précise l'importance de la baisse de l'hémoglobine ;
- fournit deux indices érythrocytaires essentiels :
  - le volume globulaire moyen (VGM) : normalement compris chez l'adulte entre 80 et 100 fL, il permet de distinguer les anémies microcytaires (< 80 fL), normocytaires (80–100 fL) et macrocytaires (> 100 fL),

– la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) : elle correspond au ratio hémoglobine/hématocrite et définit les anémies normochromes (CCMH entre 32 et 36 g/dL) et hypochromes (CCMH < 32 g/dL).

S'il existe d'autres anomalies de l'hémogramme – modification du nombre des plaquettes (thrombopénie ou thrombocytose) et/ou du nombre des leucocytes et/ou présence de cellules anormales à la formule leucocytaire –, elles sont souvent à mettre en avant et aident à orienter plus rapidement la démarche diagnostique de l'anémie.

La numération des réticulocytes est indispensable pour compléter la démarche des anémies normocytaires et macrocytaires.

On distingue deux mécanismes physiopathologiques fondamentaux de l'anémie, qui peuvent être distingués selon la réticulocytose : en effet, le réticulocyte correspond au stade ultime de la maturation des érythroblastes dans la moelle osseuse après leur énucléation, il s'agit donc d'un globule rouge encore immature qui quitte la moelle osseuse et mature pendant 48 heures environ dans la circulation périphérique pour devenir un globule rouge fonctionnel.

Anémies d'origine centrale

Leur mécanisme témoigne d'un défaut d'érythropoïèse et donc d'une insuffisance de production de réticulocytes par la moelle osseuse. Elles ont en commun un nombre de réticulocytes < 120 giga/L (anémies dites arégénératives).

Leurs principaux mécanismes :

- aplasie médullaire : disparition des cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse, idiopathique ou secondaire (chimiothérapies, autres). Dans ce cas, l'anémie arégénérative est accompagnée d'une baisse des autres lignées sanguines dans un tableau de pancytopénie puisque la cellule souche hématopoïétique est à l'origine de tous les éléments figurés du sang ;
- érythroblastopénie pure : disparition isolée des progéniteurs érythroblastiques de la moelle osseuse, les autres précurseurs étant préservés : l'anémie est profondément arégénérative et isolée ;
- dysmyélopoïèse secondaire à un manque de vitamine B12 ou de folates, ou de fer ;
- dysmyélopoïèse primitive : syndromes myélodysplasiques (états préleucémiques) ;
- envahissement de la moelle osseuse par des cellules hématopoïétiques anormales (leucémies, lymphomes, myélome, etc.) ou extra-hématopoïétiques (métastases d'un cancer) ;
- anomalie de la structure de la moelle osseuse (myélofibrose) ;
- stimulation hormonale diminuée (déficit en érythropoïétine, insuffisance endocrinienne (thyroïdienne par exemple) ;
- présence d'inhibiteur(s) de l'érythropoïèse (TNF, par exemple, dans les inflammations).

Anémies d'origine périphérique

Dans ce cas, l'anémie n'est pas liée à un défaut de production médullaire de réticulocytes, mais à une perte de globules rouges en périphérie : l'érythropoïèse est alors stimulée afin de compenser cette perte, avec augmentation de la production de réticulocytes.

En commun : un nombre de réticulocytes > 120 giga/L (anémies régénératives).

- Après pertes sanguines aiguës (hémorragies digestives, etc.).
- Régénérations après anémie centrale post chimiothérapie lors de la phase de régénération (chimiothérapies).
- Hémolyses pathologiques (destruction trop précoce des hématies dans l'organisme) :
  - cause extra-corpusculaire (extérieure à l'hématie), comme la présence d'anticorps anti-érythrocytaires (situation la plus fréquente) ;
  - cause corpusculaire (fragilité intrinsèque excessive de l'hématie) : anomalies de la membrane, du système enzymatique ou de l'hémoglobine, presque exclusivement d'origine constitutionnelle (« anémies hémolytiques constitutionnelles »), à l'exception d'une cause acquise : l'hémoglobinurie paroxystique nocturne.

IV. Anémies microcytaires

Elles témoignent toujours d'un déficit de synthèse de l'hémoglobine dans les érythroblastes médullaires, quel que soit le mécanisme : déficit de synthèse d'une chaîne de globine dans les thalassémies, déficit en fer réel ou fonctionnel dans les carences martiales et les inflammations chroniques respectivement.

À la baisse de l'hémoglobine s'associe une diminution du VGM, en pratique : < 80 fl pour l'homme et la femme.

Ce sont des anémies d'origine centrale (donc arégénératives), avec trois étiologies principales :

- anémie par carence martiale ;
- anémie des états inflammatoires chroniques ;
- hémoglobinopathies.

La réalisation d'un bilan biologique de carence martiale lors de la découverte d'une anémie microcytaire est indispensable.

A. Anémie par carence martiale

C'est la plus fréquente des anémies – elle touche un quart de la population mondiale. Elle est secondaire à la diminution de la synthèse de l'hème dans les érythroblastes de la moelle osseuse par défaut de fer. Chez le sujet sain, il y a peu d'absorption et peu de perte (1 mg par jour chez l'homme, 2 mg chez la femme non ménopausée), car la majorité du fer utilisé par l'érythropoïèse provient du recyclage du fer contenu dans les globules rouges sénescents (*cf.* chapitre 1).

1. Signes cliniques

- Anémie souvent bien tolérée car d'installation très progressive.
- Révélée par le syndrome anémique : on recherche des signes de sidéropénie (perte de cheveux, perlèche, anomalies des ongles : koïlonychie).
- Pas d'autre symptomatologie d'ordre hématologique : ni purpura, ni fièvre, ni adénopathies.
- Troubles du comportement alimentaire (PICA) qui disparaissent avec le traitement de la carence
- Parfois, carence martiale découverte lors d'un hémogramme systématique.

2. Hémogramme

- Anémie souvent marquée (avec hémoglobine parfois < 60 g/L).
- Microcytaire, avec un VGM diminué, parfois nettement.
- Hypochrome
- Le nombre des leucocytes est normal (avec formule leucocytaire normale), mais la numération des plaquettes sanguines est parfois modérément augmentée.
- La numération des réticulocytes n'est pas utile (anémie arégénérative).

3. Bilan biologique martial

Il est très anormal, car l'anémie est un processus tardif dans la carence martiale. Ce bilan doit être réalisé avant tout traitement.

Le fer sérique (sidérémie) est diminué ou effondré (< 11 µmol/l). Ce résultat ne peut être interprété qu'en association avec :

- soit la capacité totale de fixation de la transferrine (augmentée) ou le coefficient de saturation de la transferrine (diminué) ;
- soit le dosage de la transferrine ou sidérophiline (augmentée) ;

En pratique, le meilleur reflet des réserves en fer de l'organisme est la ferritine : La ferritine sérique est diminuée (< 20 µg/l chez la femme, < 30 µg/l chez l'homme et la femme ménopausée). La ferritine est donc le premier paramètre à diminuer en cas de sidéropénie, bien avant les anomalies hématologiques, mais aussi le dernier à se normaliser après traitement. Une diminution de la ferritine est suffisante pour poser le diagnostic de carence martiale +++ (les autres paramètres ne sont alors pas nécessaires). Cependant, une ferritinémie normale n'exclut pas une carence martiale, lorsqu'il existe un syndrome inflammatoire associé, en raison de l'augmentation non spécifique de la ferritine qui en résulte. C'est dans cette situation que les autres paramètres et le bilan inflammatoire sont nécessaires.

Le consensus international reconnaît la nature ferriprive d'une anémie microcytaire devant un dosage de la ferritine diminué, qui est donc l'examen de première intention.

4. Diagnostic positif et différentiel

Le diagnostic positif ne nécessite que l'hémogramme et le bilan martial.

Le diagnostic différentiel s'effectue avec l'anémie des états inflammatoires chroniques et des syndromes thalassémiques, en prenant en compte la situation clinique, l'hémogramme et le bilan martial, avec un bilan inflammatoire et une électrophorèse de l'hémoglobine selon les cas.

5. Diagnostic étiologique

Une anémie par carence en fer est presque toujours liée chez l'adulte à une hémorragie chronique, distillante, parfois occulte, d'origine essentiellement digestive ou gynécologique :

- chez la femme jeune, les causes gynécologiques prédominent;
- les causes digestives sont les plus fréquentes chez l'homme et la femme ménopausée.

L'interrogatoire est primordial; la recherche de sang dans les selles est souvent décevante, et les explorations endoscopiques seront indispensables[3] en l'absence de cause gynécologique, chez la femme ménopausée et chez l'homme, et chez tous en cas de symptomatologie digestive. Indépendamment de l'étiologie à rechercher, une cause favorisante devra être recherchée : médicament (AINS, traitement anticoagulant), ou une pathologie de l'hémostase telle que la maladie de Willebrand.

La carence d'apport est rare, s'observe surtout chez le nourrisson et parfois chez la femme jeune multipare avec grossesses rapprochées. On évoque une carence d'absorption en cas de gastrectomie (couplée à une carence en B12), de maladie cœliaque, etc. Les autres situations de carence sont très rares et à évoquer au cas par cas : dénutrition, causes psychiatriques (syndrome de Lasthénie de Ferjol), géophagie, parasitose (ankylostomes…) hémolyse intravasculaire chronique, ou hémosidérose pulmonaire de l'enfant.

6. Traitement

Le traitement étiologique doit toujours être réalisé lorsqu'il est possible (retrait d'un stérilet ou ablation d'un polype utérin, etc.). Le traitement martial comporte la prescription d'un sel de fer ferreux *per os*, à la posologie de 100–200 mg par jour chez l'adulte, et ce pendant une durée minimale de quatre mois. Le patient doit être prévenu des conséquences digestives de ce traitement : selles noires, nausées (elles seront moins importantes en cas de prise du médicament au cours du repas, mais l'absorption sera moindre). La consommation importante de thé gêne l'absorption du fer, de même que la prescription de gels d'alumine. Le traitement parentéral doit être réservé aux très rares cas où un traitement *per os* bien conduit s'avère impossible ou inefficace (maladies rénales, maladie cœliaque, rares formes de trouble constitutionnel de l'absorption orale du fer (IRIDA)).

[3] La découverte d'une lésion digestive bénigne (hernie hiatale, par exemple) ne dispense pas d'une exploration endoscopique complète afin de ne pas méconnaître une pathologie néoplasique (cancer colique).

Le fer sérique puis l'hémogramme se normalisent en environ un mois. On observe une crise réticulocytaire 7 à 10 jours après le début de la supplémentation, du fait d'une reprise de l'érythropoïèse, puis un gain d'hémoglobine d'à peu près 1 g/L par semaine. Mais le traitement doit être poursuivi au moins quatre mois : le critère d'arrêt est la normalisation de la ferritinémie (reflet de la reconstitution du stock de fer). Un bilan martial et un hémogramme seront donc réalisés après quatre mois, puis renouvelés éventuellement en fonction des résultats. L'absence de normalisation de l'hémogramme devra faire rechercher une non-compliance au traitement, un défaut d'absorption du fer oral : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), syndrome IRIDA (déficit en fer réfractaire au traitement par le fer oral par trouble congénital de l'absorption de fer) ou une recherche étiologique incomplète.

Les transfusions sanguines sont **exceptionnellement** nécessaires dans cette anémie bien tolérée le plus souvent car progressive, indiquées uniquement dans des situations d'urgence vitale, l'indication reposant sur la **tolérance clinique**.

B. Anémie inflammatoire, ou anémie des maladies chroniques

Secondaire à un excès de cytokines pro-inflammatoires, elle est observable dans tous les grands états inflammatoires chroniques (cancers, arthrite rhumatoïde, etc.). Elle est habituellement modérée et initialement normochrome normocytaire, du fait des effets négatifs sur l'érythropoïèse des cytokines de l'inflammation et d'un certain degré de résistance à l'érythropoïétine. Cependant, lorsque l'état inflammatoire persiste au-delà de six à huit semaines, une microcytose et une hypochromie s'installent progressivement ; en effet, la synthèse d'hepcidine par le foie augmente en réponse à l'inflammation, piégeant le fer à l'intérieur des macrophages et le rendant indisponible à la synthèse d'hémoglobine dans les érythroblastes médullaires en cours de maturation (déviation du fer vers les macrophages). Une polynucléose neutrophile et/ou une augmentation des plaquettes sanguines sont fréquentes. En dehors des signes cliniques de la maladie causale, on retrouve des signes biologiques d'inflammation : augmentation de la CRP, du fibrinogène, des α_2-globulines.

Le bilan martial retrouve un fer sérique diminué, mais :

- la ferritinémie est le plus souvent augmentée ;
- la capacité totale de fixation de la transferrine est basse mais peut être normale au début ;
- la transferrine sérique est basse (hypercatabolisme de cette protéine) mais peut être normale au début.

C. Syndromes thalassémiques et hémoglobinoses microcytaires

Ils se caractérisent par une anémie microcytaire hypochrome de sévérité variable selon le type de thalassémie (mineure, intermédiaire ou majeure) et une microcytose. Plus de 400 millions d'individus sont concernés dans le monde, avec une répartition géographique qui concentre la majorité des cas dans le pourtour méditerranéen (β-thalassémie), en Afrique (α-thalassémie et hémoglobinose C) ou en Asie (alphathalassémie, thalassémies, hémoglobinose E).

Les thalassémies sont des pathologies récessives. Leur mécanisme est lié à un déficit de synthèse d'une chaîne de globine par rapport à l'autre : en effet, lorsque les érythroblastes maturent dans la moelle osseuse, la synthèse des deux types de chaînes de globine-α/non-α doit être équilibrée autour de 1. Dans les syndromes thalassémiques, ce ratio n'est pas conservé. On note donc deux phénomènes : d'une part moins d'hémoglobine normale synthétisée dans l'érythroblaste, donc une microcytose et une hypochromie, et d'autre part un excès de production d'une chaîne par rapport à l'autre. Cet excès est délétère pour l'érythropoïèse : les chaînes en excès forment entre elles des tétramères illégitimes qui sont toxiques pour à la fois l'érythroblaste (apoptose, responsable du caractère central de l'anémie), mais aussi pour les globules rouges formés malgré tout (hémolyse périphérique), ce qui explique pourquoi

ces anémies sont à la fois centrales mais comprennent aussi une part hémolytique : ictère et splénomégalie, et même parfois un caractère régénératif avec réticulocytose, comme dans les thalassémies alpha intermédiaires (appelées hémoglobinose H).

Selon l'importance du phénotype clinique, on distingue trois types de syndrome thalassémique :

1. Les thalassémies mineures ou trait thalassémique où le déficit de synthèse est peu marqué : le plus souvent asymptomatique, avec tableau de micropolycytémie ou pseudo-polyglobulie microcytaire (« pseudo » puisque le nombre de globules rouges est souvent un peu augmenté, ce paramètre ne définissant JAMAIS ni une anémie, ni une polyglobulie) ; l'anémie est modérée (> 100 g/L), microcytaire. La CCMH est diminuée ou dans les valeurs basses de la normale, le bilan martial est normal, de même que le bilan inflammatoire.
2. Les thalassémies intermédiaires ont une anémie chronique en général entre 70 et 100 g/L, et sont transfusées de façon ponctuelle à l'occasion d'une majoration de l'anémie (infection, stress…).
3. Les thalassémies majeures sont les formes les plus sévères, avec une anémie transfusion-dépendante.

Selon le type de chaîne de globine déficiente, on distingue :

- les α-thalassémies : on note un déficit de synthèse des chaînes α par rapport aux γ pendant la vie fœtale puis par rapport aux β après la naissance. Il s'agit le plus souvent de délétion enlevant tout le gène ; la particularité des gènes alpha est d'être au nombre de 4, deux par allèle sur le chromosome 16 :
  - la perte d'un gène sur 4 est sans conséquence,
  - la perte de deux gènes sur 4 donne un tableau de thalassémie mineure,
  - la perte de trois gènes induit un tableau de thalassémie intermédiaire appelée hémoglobinose H (l'hémoglobine H étant un tétramère de chaînes-β), souvent très hémolytique ; l'étude de l'hémoglobine détectera cette hémoglobine anormale, et la biologie moléculaire confirmera le diagnostic,
  - enfin la délétion des 4 gènes est létale pendant la vie fœtale (*Hydrops Fetalis*) puisque les chaînes alpha participent à l'hémoglobine fœtale autant qu'à l'hémoglobine adulte. On observe alors sur l'étude de l'hémoglobine le remplacement de l'HbF par une hémoglobine illégitime appelée Bart's correspondant à un tétramère γ ;
- les β-thalassémies sont le plus souvent des mutations entraînant une diminution (mutations dites $\beta+$) ou une absence (mutations dites $\beta 0$) de synthèse de globine β par l'allèle muté. Les formes hétérozygotes sont responsables essentiellement de thalassémies mineures, et l'électrophorèse de l'hémoglobine révèle alors une augmentation du taux d'HbA2. Les formes homozygotes ou hétérozygotes composites induisent des phénotypes intermédiaires (mutations $\beta+$) ou majeures (mutations $\beta 0$, notamment l'association de deux $\beta 0$ induit la forme la plus sévère appelée maladie de Cooley). À noter que ces formes sévères ne s'expriment pas pendant la vie fœtale ni à la naissance, puisque l'hémoglobine prédominante est alors l'HbF ($\alpha 2\gamma 2$).

En pratique, le diagnostic est évoqué en France dans deux situations :

- parfois devant une anémie symptomatique microcytaire découverte à la naissance (pour les thalassémies alpha) ou qui se constitue au cours de la première année de vie (pour les thalassémies bêta), dans un contexte familial évocateur et correspondant à une thalassémie soit intermédiaire soit majeure. L'électrophorèse de l'hémoglobine permet de porter rapidement le diagnostic et l'étude moléculaire identifie les anomalies sous-jacentes ;
- le plus souvent, il s'agit de la découverte, sur un hémogramme prescrit pour des raisons non hématologiques, d'une microcytose associée à une hypochromie, le taux d'hémoglobine étant peu diminué voire normal, sans signe fonctionnel d'anémie. Il s'agit d'une thalassémie mineure, le nombre des réticulocytes et le bilan martial sont normaux. Diverses anomalies morphologiques des globules rouges aident à orienter le diagnostic, mais celui-ci sera affirmé par l'étude de l'hémoglobine (figure 3.1).

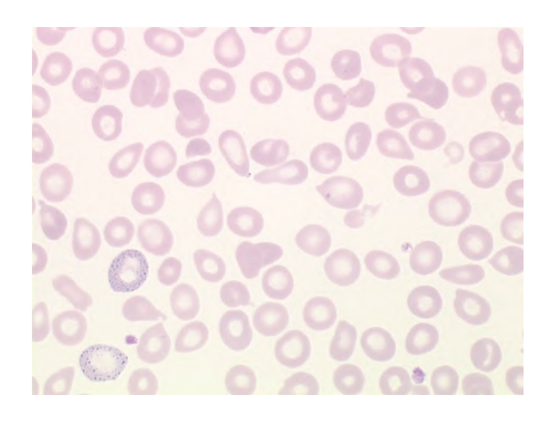


Fig. 3.1. Anomalies morphologiques des hématies au cours d'une β-thalassémie mineure.
Hématies ponctuées, hématies déformées en forme de larme ou de poire.

Ainsi, en dehors d'un contexte familial spécifique (et non l'origine ethnique), l'électrophorèse de l'hémoglobine ne doit jamais être un examen de première intention devant une anémie microcytaire en France.

Enfin, signalons l'importance de l'enquête familiale et du conseil génétique +++ dans les syndromes thalassémiques. Par exemple, si deux parents porteurs d'une thalassémie mineure α ont chacun les deux gènes délétés sur le même allèle, ce qui est fréquent en Asie, il y a un risque de 25 % d'hydrops foetalis dans leur descendance.

D. Autres causes d'anémie microcytaire

Une anémie avec microcytose, inconstante et d'importance variable, est signalée dans diverses circonstances rares : déficit en vitamine B6 (alcoolisme ++), anémies sidéroblastiques constitutionnelles (exceptionnelles), parfois le saturnisme.

V. Anémies normocytaires non régénératives

Le VGM est normal (en pratique compris entre 80 et 100 fl chez l'adulte); le nombre de réticulocytes est inférieur à 120 giga/L, ce qui traduit l'origine centrale de l'anémie.

A. Anémies multifactorielles

Dans de nombreuses situations, l'anémie n'est que l'un des symptômes d'une maladie plus générale et son exploration sera limitée.

Selon le contexte, il convient de réaliser quelques examens complémentaires orientant vers :

- un état inflammatoire aigu ou subaigu : augmentation des paramètres de l'inflammation (CRP, fibrinogène, vitesse de sédimentation, α_2-globulines à l'électrophorèse des protéines, ferritine);
- une hépatopathie : bilan hépatocellulaire;
- une insuffisance rénale chronique : créatinémie; clairance de la créatinine. L'anémie de l'insuffisance rénale chronique est liée à un déficit de synthèse d'érythropoïétine, se voit en général pour des clairances de créatinine inférieures à 30 ml/mn et se traite par injections d'EPO;

- une pathologie endocrinienne : dosages de cortisol si c'est cliniquement justifié et TSH dans tous les cas ;
- une hémodilution ou un hypersplénisme (électrophorèse des protéines ++, recherche d'une splénomégalie).

B. Ponction médullaire

La ponction médullaire est justifiée si le bilan étiologique (*cf.* ci-dessus) est négatif ou en cas d'anomalie(s) associée(s) de l'hémogramme évoquant une hémopathie.

En dehors de ces situations (majoritaires), la ponction médullaire avec myélogramme doit être réalisée. Elle permet de caractériser différents tableaux.

1. Moelle osseuse normale ou pauvre à l'aspiration

Érythroblastopénie isolée

Il y a pas ou peu d'érythroblastes (< 5 %) au myélogramme, mais les autres lignées médullaires ne sont pas atteintes. Situation peu fréquente, évoquant :

- chez le petit enfant : soit une maladie constitutionnelle (maladie de Blackfan-Diamond, rarissime), soit une infection virale à parvovirus B19 chez un enfant avec hémolyse chronique sous-jacente (drépanocytose, sphérocytose héréditaire…) ;
- chez l'adulte : la prise de certains médicaments, une maladie auto-immune ou l'existence d'un cancer digestif, d'un syndrome lymphoprolifératif ou d'un thymome.

Frottis médullaire globalement pauvre en cellules

Après avoir éliminé un échec du prélèvement médullaire, il faut envisager l'existence d'une *aplasie médullaire* ou d'une *myélofibrose* : ce sont les deux indications principales d'une biopsie ostéomédullaire, qui fournira la richesse exacte de la moelle et portera le diagnostic définitif. L'anémie est souvent accompagnée d'autres signes sur l'hémogramme (pancytopénie dans les aplasies ; myélémie et érythroblastes circulants, dacryocytes dans les myélofibroses).

2. Moelle richement cellulaire

Selon la nature des cellules observées au myélogramme, on retient trois grandes situations :

- moelle envahie par des cellules hématopoïétiques :
  - blastes : c'est une leucémie aiguë (il y a souvent des signes d'insuffisance médullaire, des blastes dans le sang),
  - plasmocytes en grand excès : c'est un myélome multiple (il y a souvent des douleurs osseuses, une anomalie à l'électrophorèse des protéines sériques),
  - lymphocytes matures : leucémie lymphoïde chronique ou lymphome lymphocytique selon qu'il existe ou non une lymphocytose sanguine (il y a souvent des adénopathies, parfois une splénomégalie),
  - cellules lymphomateuses : c'est un lymphome malin (il y a souvent un syndrome tumoral) ;
- moelle envahie par des cellules non hématopoïétiques (cellules métastatiques) : sein, rein, thyroïde, prostate (la maladie cancéreuse est habituellement symptomatique) ;
- moelle riche en cellules de l'hématopoïèse mais qui présentent des anomalies morphologiques (dysplasie) : c'est un syndrome myélodysplasique (*cf.* Item 313, au chapitre 5).

VI. Anémies normocytaires régénératives

Le nombre des réticulocytes est supérieur à 120 giga/L : ce sont des anémies d'origine périphérique.

Si l'on veut bien considérer à part l'anémie observée lors d'une régénération médullaire (en début de traitement des anémies non régénératives, ou en phase de sortie d'aplasie médullaire (souvent après chimiothérapie, le nombre des réticulocytes augmente, prémisse à la correction ultérieure de l'anémie), deux grandes situations sont à envisager : hémorragie aiguë ou hémolyse pathologique.

A. Anémie post-hémorragie aiguë et régénération médullaire

L'hémorragie aiguë se caractérise par une perte de sang total (perte d'une partie de la masse sanguine totale) : « *On saigne à hématocrite constant.* » Les signes cliniques sont d'intensité variable (penser aux hémorragies non extériorisées) mais peuvent aller jusqu'à un état de choc hémorragique. On note une tachycardie, une polypnée, une vasoconstriction (sauf dans les territoires cérébraux et coronariens) notamment cutanée et rénale (oligurie). L'hémogramme sous estime pendant les premières heures l'importance de la perte globulaire et ce n'est que secondairement, au bout de quelques heures, que, par afflux liquidien compensateur dans le secteur vasculaire, l'importance de l'anémie se dévoile sur l'hémogramme : elle est habituellement normocytaire et proportionnelle à la perte sanguine.

L'augmentation du nombre des réticulocytes ne survient que trois à cinq jours après l'hémorragie aiguë, délai nécessaire à la moelle osseuse pour réagir à la baisse de l'hémoglobine. Il est nécessaire de vérifier l'absence de carence martiale secondaire avec la prescription d'un hémogramme et d'un bilan martial après quatre à six semaines.

B. Anémies hémolytiques

L'hémolyse est la destruction des GR avec raccourcissement de leur durée de vie (normalement de 120 jours). On distingue deux grands tableaux cliniques dont la physiopathologie est différente :

1. l'hémolyse intratissulaire, correspondant à une exacerbation de l'hémolyse physiologique ; elle a lieu le plus souvent mais pas exclusivement dans les macrophages spléniques. Cliniquement, elle associe une triade caractéristique (pâleur, ictère, splénomégalie). Elle est le plus souvent chronique ou subaiguë ; l'exemple typique est la sphérocytose héréditaire ou maladie de Minkowski-Chauffard. Sur le plan biologique, l'anémie est régénérative, on note une augmentation de la bilirubine libre, traduisant le catabolisme de l'hémoglobine, et une haptoglobine basse (parfois effondrée mais moins souvent que dans l'hémolyse intravasculaire), et une augmentation des LDH.
2. l'hémolyse intravasculaire, le plus souvent aiguë, est secondaire à une destruction directe des hématies dans la circulation sanguine avec libération d'hémoglobine libre plasmatique (hémoglobinémie), éliminée dans les urines lorsque les capacités de réabsorption tubulaire sont dépassées (hémoglobinurie, responsable d'urines dites « porto »). L'exemple prototypique est la crise hémolytique aiguë chez un patient déficitaire en G6PD : suite à une prise médicamenteuse ou l'ingestion de fèves, tableau de douleur lombaire ou abdominale atypique, allant jusqu'au choc oligo-anurique, anémie parfois profonde avec hémoglobinurie. Dans ces formes aiguës, l'ictère à bilirubine libre est retardé, tout comme la réticulocytose puisque la moelle osseuse met quelques jours à produire de nouveaux réticulocytes. L'hémoglobine étant captée par l'haptoglobine afin d'être éliminée dans le foie, l'haptoglobine est indosable dans ces formes d'hémolyse car totalement consommée.

Dans la démarche étiologique d'une hémolyse, on recherche en premier lieu un contexte évocateur : hémolyse constitutionnelle, maladie hématologique, intoxication par des toxiques, accident transfusionnel, fièvre.

Deux examens sont prioritaires en première intention dans la recherche étiologique :

- l'hémogramme avec frottis sanguin +++, qui retrouve une anémie d'importance variable selon les situations, normocytaire ou parfois modérément macrocytaire du fait de la forte réticulocytose, et parfois une érythromyélémie (accompagne la régénération médullaire) ; il sera précisé une *recherche d'anomalies morphologiques des globules rouges sur frottis sanguin*, une *recherche* de *Plasmodium* (selon le contexte et notamment indispensable devant toute hémolyse fébrile) ; les trois anomalies cytologiques qui doivent être recherchées systématiquement dans un contexte d'urgence : schizocytes, drépanocytes et plasmodium
- le test de Coombs direct, qui met en évidence un anticorps anti-érythrocytaire fixé à la membrane du globule rouge.

En cas de fièvre, la réalisation d'hémocultures et une recherche de *Plasmodium* seront immédiates.

1. Anémies hémolytiques extra-corpusculaires

Elles sont secondaires à la destruction des globules rouges par un élément externe.

Anémies hémolytiques immunologiques : test de Coombs direct positif

L'anamnèse oriente souvent le diagnostic étiologique :

- hémolyse allo-immune post-transfusionnelle ou dans le cadre d'une maladie hémolytique du nouveau-né ;
- anémie hémolytique auto-immune (AHAI), pour laquelle l'étude immunohématologique précisera la nature de l'anticorps fixé sur les globules rouges (IgG, IgG ou complément, reflet indirect de la fixation d'une IgM), le titre et l'optimum thermique (chaud ou froid) ;
- hémolyse immunoallergique médicamenteuse (nombreuses classes thérapeutiques) : rares, elles sont liées à une sensibilisation par un médicament et à la formation d'un complexe antigène-anticorps.

Hémolyses mécaniques

Il existe un obstacle au flux sanguin et les globules rouges se fragmentent au contact de cet obstacle. Le test de Coombs direct est négatif. L'examen du frottis sanguin montre la présence de schizocytes (globules rouges fragmentés). Selon le contexte, on envisage : micro-angiopathies thrombotiques, hémolyses sur valve, circulations extracorporelles, etc. La micro-angiopathie thrombotique associant variablement anémie hémolytique, thrombopénie, troubles neurologiques, fièvre et insuffisance rénale est une urgence diagnostique et thérapeutique (SHU, PTT).

Hémolyses infectieuses

Paludisme, septicémies (par exemple, au *Clostridium perfringens*) constituent des urgences médicales (figure 3.2).

Hémolyses toxiques

Elles surviennent souvent dans un contexte évocateur : venin de serpent, champignons vénéneux, saturnisme, hydrogène arsénié, etc.

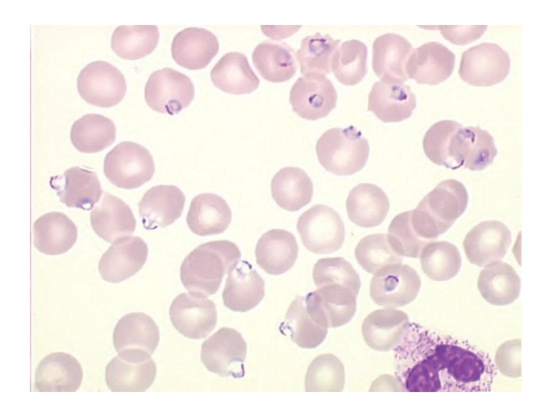


Fig. 3.2. Présence de *Plasmodium falciparum* dans les globules rouges.

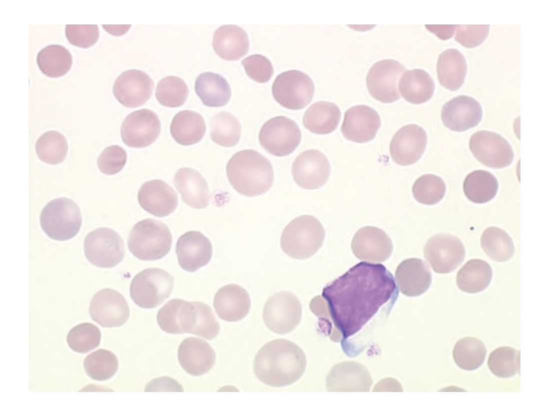


Fig. 3.3. Sphérocytose héréditaire de Minkowski-Chauffard.
Présence de sphérocytes : hématies qui ont perdu leur aspect biconcave et sont devenues des sphères, devenant très denses et de diamètre réduit.

2. Anémies hémolytiques corpusculaires

En dehors de l'HPN (*cf. infra*), ce sont des anémies héréditaires constitutionnelles : l'un des composants du globule rouge est défectueux. Le test de Coombs direct est toujours négatif.

Anomalies de la membrane du globule rouge

La sphérocytose héréditaire, ou maladie de Minkowski-Chauffard, est fréquente en France. Elle est le plus souvent autosomique dominante (mais il existe des formes récessives ou *de novo*). Elle est liée à une instabilité de la membrane érythrocytaire aboutissant à une perte progressive de surface par vésiculation, induisant une diminution de la déformabilité érythrocytaire et au final une séquestration des sphérocytes dans les cordons spléniques. Il s'agit d'une hémolyse intrasplénique chronique avec triade anémie, splénomégalie et ictère. L'hémolyse est d'importance variable, chronique, avec poussées, et l'anémie souvent modérée, parfois compensée, toujours régénérative. En dehors du contexte familial, le diagnostic repose sur la présence de sphérocytes sur le frottis sanguin (non spécifiques cependant, ils se voient également dans les hémolyses immunologiques) (figure 3.3). Le diagnostic se fait aujourd'hui le plus souvent par cytométrie en flux après marquage des GR à l'éosine 5-malmeimide (EMA) (test cytométrique mettant en évidence la perte de protéines membranaires), complété essentiellement dans les cas difficiles et douteux par une étude ektacytométrique.

La splénectomie améliore les formes symptomatiques.

D'autres anomalies membranaires comme l'elliptocytose peuvent aussi être responsables d'hémolyse corpusculaire.

Anomalies du système enzymatique du globule rouge

Les voies métaboliques du globule rouge (cellule dépourvue de noyau et de mitochondries) sont assez limitées. On note d'une part la voie de la glycolyse qui permet de produire de l'ATP, donc de l'énergie : le déficit le plus fréquent des enzymes de cette voie est le déficit en pyruvate kinase, et d'autre part la voie des pentoses phosphates qui produit du NAPDH permettant de protéger le globule rouge du stress oxydatif aigu : l'enzyme la plus importante de cette voie est la G6PD.

- Le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) est le plus fréquent, lié au chromosome X – il existe de nombreux variants moléculaires. Il touche plus de 400 millions d'individus, essentiellement en Afrique, autour du bassin méditerranéen et en Asie. Souvent il s'agit d'une hémolyse aiguë intravasculaire, d'intensité variable mais parfois très sévère, induite par un médicament oxydant (quinine par exemple) ou un toxique (parfois par la fièvre, l'infection, l'ingestion de fèves); Il touche essentiellement l'homme, les femmes hétérozygotes étant vectrices. Le tableau hématologique est décrit ci-dessus dans les hémolyses intravasculaires aiguës. En dehors des crises, l'hémogramme revient à la normale puisque l'hémolyse ne survient qu'en cas d'exposition du globule rouge à un stress oxydatif aigu. Le diagnostic est basé sur le dosage de l'activité enzymatique en dehors des phases d'hémolyse car la réticulocytose qui apparaît dans les jours qui suivent peut normaliser artéfactuellement le dosage (le taux d'enzyme étant toujours plus élevé dans les réticulocytes).
- Le déficit en pyruvate kinase est le second déficit enzymatique le plus fréquent, il est de transmission récessive et induit un tableau d'hémolyse intratissulaire chronique (avec recrudescences aiguës) à prédominance splénique. Le dosage de l'activité enzymatique en dehors des phases aiguës fait le diagnostic, l'étude en biologie moléculaire permet d'identifier la/les mutations en cause dans les formes sévères ou douteuses.

Anomalies de l'hémoglobine

Syndromes thalassémiques

Les syndromes thalassémiques ont une composante hémolytique; ils ont été abordés avec les anémies microcytaires (*cf. supra*).

Drépanocytose

Maladie autosomique récessive, c'est la plus fréquente des hémoglobinopathies. Elle touche principalement les sujets originaires d'Afrique noire et est liée à une mutation de la chaîne β de la globine. Seuls les homozygotes sont symptomatiques et présentent une anémie profonde avec hémolyse dès l'enfance, associée à des manifestations vaso-occlusives sous la forme de douleurs osseuses ou abdominales (crises vaso-occlusives) liées à la polymérisation de l'hémoglobine S en situation d'hypoxie. Les complications infectieuses (secondaires à une asplénie progressive) sont la principale cause de décès durant l'enfance. La répétition des crises vaso-occlusives aboutit à des défaillances d'organe (rétinopathie, vasculopathie cérébrale, néphropathie, hépatopathie, insuffisance respiratoire ou cardiaque, HTAP, ostéonécroses aseptiques…).

Le diagnostic est évoqué sur l'origine géographique, les antécédents, l'histoire clinique, le tableau hématologique d'anémie normocytaire très régénérative avec présence de drépanocytes, ou hématies en faucille (figure 3.4) sur le frottis sanguin, et affirmé par l'étude de l'hémoglobine. La plupart des patients sont homozygotes SS mais les syndromes drépanocytaires majeurs sont aussi observés chez des patients hétérozygotes composites S-β thalassémie ou encore SC. L'étude de l'hémoglobine retrouve dans les formes SS l'absence d'hémoglobine A, remplacée par de l'hémoglobine S. Dans les formes S-β0, on voit une association HbS et HbF, et dans les formes SC une association d'HbS et d'HbC, mais pas d'HbA.

Autres

Il existe de nombreuses autres hémoglobinoses, sans ou avec anémie (*cf. supra*, Anémies microcytaires).

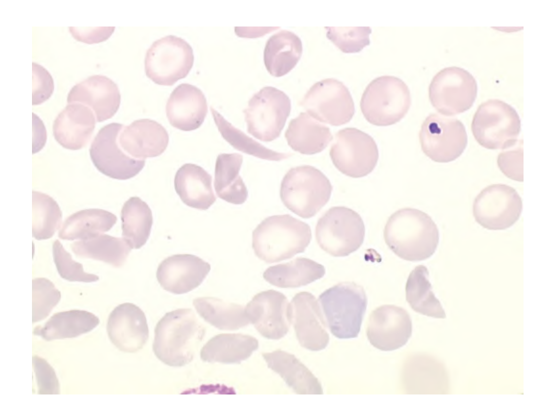


Fig. 3.4. Drépanocyte (hématie en faucille) caractéristique d'une drépanocytose homozygote.

3. Hémoglobinurie nocturne paroxystique

C'est la seule anémie hémolytique d'origine corpusculaire qui soit acquise. Maladie rare de l'adulte, elle est liée à une mutation acquise au niveau d'une cellule souche hématopoïétique entraînant la perte d'expression à la surface des cellules sanguines des protéines à ancre GPI ; en particulier les CD55 et CD59 qui protègent le globule rouge de l'activation du complément. L'HPN se caractérise par une hémolyse intravasculaire à prédominance nocturne responsable typiquement d'une coloration porto des premières urines du matin. Le diagnostic est évoqué devant l'association d'une hémolyse intravasculaire chronique à Coombs négatif, de douleurs abdominales/musculaires et de complications thrombotiques fréquentes. La mise en évidence d'un déficit d'expression des molécules à ancre GPI à la surface des cellules sanguines en cytométrie en flux fait le diagnostic.

VII. Anémies macrocytaires

Les anémies macrocytaires sont définies par un VGM supérieur à 100 fl chez l'adulte. Il s'agit le plus souvent d'anémies non régénératives (réticulocytes < 120 f/L). Si le nombre de réticulocytes est augmenté, on réoriente le diagnostic vers celui des anémies régénératives (*cf.* ci-dessus) (les grandes hyper-réticulocytoses provoquent souvent une petite macrocytose car le volume réticulocytaire est physiologiquement plus élevé que le volume des GR matures).

Diagnostics à envisager en premier lieu

- **Insuffisance thyroïdienne**, évoquée par l'examen clinique et confirmée par le bilan thyroïdien. La macrocytose est modérée +++
- Insuffisance rénale chronique, dépistée par la clairance à la créatinine. Mais l'anémie de l'IRC est cependant le plus souvent normocytaire (*cf.* chapitre précédent)
- **Cirrhose**, évoquée par l'examen clinique et confortée par un bilan hépatique. À noter que l'alcoolisme chronique entraîne une macrocytose même sans cirrhose sous-jacente, par troubles du métabolisme de l'acide folique générés par l'alcool. Ni l'insuffisance rénale ou thyroïdienne, ni l'alcool, ni la cirrhose n'expliquent à elles seules un VGM > 105 fl.
- **Prise de certains médicaments**, essentiellement ceux qui interviennent dans le métabolisme de l'ADN : les chimiothérapies (alkylants, hydroxyurée, méthotrexate), les sulfamides, les anticomitiaux, certains antirétroviraux, etc.

En dehors de ces circonstances, et avant tout traitement, en particulier transfusionnel, il faudra prescrire un dosage de vitamine B12 et des folates sériques, puis une ponction médullaire si les dosages sont normaux – beaucoup sont partisans de réaliser la ponction médullaire d'emblée dans tous les cas et, sur ce point, il n'y a pas consensus. Le contexte clinique peut être décisif.

Deux situations doivent être envisagées : soit une anémie mégaloblastique carentielle (carence en vitamine B12 ou folates) soit un syndrome myélodysplasique. Les syndromes myélodysplasiques sont traités dans l'item 313, au chapitre 5.

A. Anémies par carence en vitamine B12

1. Maladie de Biermer

La maladie de Biermer est rare, surtout rencontrée au-delà de 50–60 ans et chez la femme. Il s'agit d'une maladie auto-immune induisant une gastrite atrophique fundique avec une absence de sécrétion du facteur intrinsèque, indispensable à l'absorption intestinale de la vitamine B12.

La vitamine B12 (tout comme l'acide folique) est indispensable à la synthèse de la thymidine et donc de l'ADN : son absence provoque un défaut de duplication de l'ADN, qui perturbe tous les organes à renouvellement cellulaire rapide, principalement l'hématopoïèse et le tissu digestif.

Aspects cliniques

Symptomatologie anémique d'intensité variable, généralement bien tolérée malgré sa profondeur, du fait d'une installation progressive, accompagnée de différents symptômes témoignant de l'atteinte d'autres organes :

- signes digestifs :
  - glossite atrophique vernissée, avec troubles sensitifs à l'absorption de mets chauds ou épicés, caractéristique mais inconstante. La langue est lisse, dépapillée, avec plaques érythémateuses saillantes et sèches (glossite de Hunter),
  - d'autres troubles digestifs sont parfois au premier plan : douleurs, diarrhées, constipation ;
- signes cutanés :
  - peau sèche, squameuse, ongles cassants ou perte de cheveux sont parfois présents ; parfois, une hyperpigmentation est notée au niveau des paumes et des plantes,
  - vitiligo fréquent,
  - ictère ;
- manifestations neurologiques :
  - inconstantes, parfois trompeuses, prenant l'aspect d'un déficit sensitivomoteur périphérique : paresthésies, disparition des réflexes, multinévrites ou atteinte centrale (ataxie, signe de Babinski, incontinence anale ou urinaire),
  - dans la forme évoluée, le tableau neurologique réalise une sclérose combinée de la moelle avec une quadriparésie associée à une incontinence (tableau généralement irréversible),
  - manifestations neuropsychiques parfois au premier plan (souvent troubles du comportement qui, chez un sujet âgé, peuvent être trompeurs et égarer le diagnostic) ;
- manifestations auto-immunes parfois associées : thyroïdite, diabète.

Biologie générale

Hémogramme

- Anémie souvent sévère avec hémoglobine parfois inférieure à 50 g/L :
  - macrocytaire avec un VGM généralement supérieur à 110 fL ;
  - arégénérative.

- Le nombre des leucocytes est normal ou diminué (neutropénie), et les neutrophiles présentent une hypersegmentation nucléaire (nettement visible sur le frottis sanguin).
- Le nombre des plaquettes est normal ou diminué. Plus rarement, il est très faible (< 30 giga/L), associé à des signes hémorragiques.

Signes biologiques d'hémolyse

Augmentation de la bilirubine libre et des LDH (parfois très élevées), baisse de l'haptoglobine : ces paramètres ressemblent à ce qui a été décrit dans les hémolyses : il s'agit ici d'une hémolyse **intramédullaire** et non périphérique comme en témoigne le taux non augmenté de réticulocytes.

Dosage sérique de la vitamine B12

Il doit être réalisé avant tout traitement : il montre des valeurs inférieures aux normales (N = 200–800 pg/ml), mais la baisse est variable et non proportionnelle à l'anémie ou aux troubles neurologiques.

Le dosage des folates sanguins retrouve des valeurs normales, parfois augmentées ou diminuées (par malabsorption). L'homocystéine est élevée (très sensible, non spécifique).

Ponction médullaire

La ponction médullaire n'est pas toujours réalisée, surtout quand le diagnostic est évident – mais cette décision ne peut relever que d'un hématologue expérimenté.

Elle objective une moelle mégaloblastique, c'est-à-dire riche en précurseurs érythroblastiques (donnant un aspect "bleu" en coloration MGG), dont la taille est très importante (mégaloblastes), avec un noyau d'aspect immature contrastant avec un cytoplasme plus différencié : c'est l'aspect d'asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique. S'y associent des anomalies des autres lignées, notamment des métamyélocytes géants très évocateurs.

Diagnostic positif et diagnostic différentiel

La définition de la maladie de Biermer nécessite :

- d'affirmer la carence en vitamine B12 (dosage sérique);
- par maladie gastrique : achlorhydrie totale, histaminorésistante;
- par déficit de sécrétion du facteur intrinsèque :
  - soit par un dosage direct dans le liquide gastrique,
  - soit par la présence d'anticorps anti-facteur intrinsèque dans le sérum et/ou le suc gastrique (spécifique mais absent dans au moins 30 % des cas).

En pratique +++

Dosage de la vitamine B12 sérique dans le sang, mise en évidence d'anticorps sériques anti-facteur intrinsèque (inconstants mais très spécifiques), dosage de la gastrine (toujours augmentée en cas d'achlorhydrie) et mise en évidence d'anticorps anti-cellules pariétales gastriques (75 % des cas, mais spécificité imparfaite) sont les éléments clés du diagnostic. La fibroscopie gastrique avec biopsies, essentielle, retrouve une gastrite atrophique fundique et sera contrôlée tous les deux à trois ans du fait d'un risque accru de cancer gastrique.

Remarque : Le test de Schilling, qui consiste en l'administration orale de vitamine B12 radiomarquée suivie de la mesure de la radioactivité urinaire (témoin de l'absorption ou non de la B12), n'est plus réalisé.

Diagnostic différentiel de la maladie de Biermer

Autres causes de carence en vitamine B12, carences en folates, autres situations d'anémie macrocytaire.

2. Autres causes de carences en vitamine B12

Les réserves hépatiques de vitamine B12 sont suffisantes pour 4 ans ; les carences d'apport sont donc exceptionnelles et ne s'observent que chez les végétaliens stricts qui s'abstiennent de toute protéine animale.

Malabsorptions, et autres étiologies souvent regroupées sous le terme "syndrome de mal-dissociation de la vitamine B12" et qui se caractérisent, souvent chez les personnes âgées, par une mauvaise libération de la vitamine B12 du bol alimentaire, et d'un mauvais métabolisme de cette vitamine (insuffisance pancréatique, traitements antidiabétiques, traitement anti-acide au long cours…)

- Les gastrectomies, les résections étendues de l'iléon terminal ou les shunts (les patients doivent être supplémentés à vie en vitamine B12).
- Diverses anomalies de la paroi digestive (affections iléales : maladie de Crohn) peuvent provoquer à terme une carence en vitamine B12, mais plus rarement qu'une carence en folates.
- Les pullulations microbiennes, parfois provoquées par un acte chirurgical (anse borgne, diverticulose, sténose), consomment la vitamine B12 intraluminale (la recherche de pullulation microbienne au tubage jéjunal ou un traitement antibiotique d'épreuve aident le diagnostic).
- Anomalies d'utilisation : certains médicaments (néomycine, metformine) sont parfois mis en avant.
- L'infection par le bothriocéphale, parasite des poissons des lacs du nord de l'Europe, entraîne le même résultat (exceptionnelle).
- La maladie d'Imerslund est liée à un défaut du récepteur de la vitamine B12 de la cellule intestinale (anémie mégaloblastique congénitale, exceptionnelle).

B. Carences en folates

1. Aspects cliniques

La symptomatologie anémique est comparable à celle d'une carence en vitamine B12. Les manifestations digestives existent, la glossite est parfois nette mais on ne retrouve pas les critères de la glossite de Hunter. Les signes neurologiques décrits dans les carences en B12 ne sont pas observés dans les carences en folates. Une carence dans les premières semaines de grossesse peut favoriser une anomalie du tube neural chez le fœtus – un traitement par acide folique débuté avant la conception diminue de moitié le risque de spina-bifida.

2. Biologie générale

L'hémogramme, le bilan d'hémolyse et l'aspect du myélogramme sont comparables à ceux de la carence en vitamine B12.

Le dosage sérique de l'acide folique est diminué (valeurs normales : 5–15 µg/l), de même que le dosage des folates érythrocytaires (reflet des réserves en folates).

3. Étiologie

Les carences d'apport sont les plus fréquentes (réserves de l'organisme limitées à trois à quatre mois) :

- alimentation exclusivement cuite ou sans légumes crus ou sujets dénutris ; alcoolisme ;
- malabsorption intestinale : maladie de Crohn, maladie cœliaque, atteinte de la muqueuse par un lymphome ou une sclérodermie, atteinte post radique, pullulations microbiennes, etc. ;
- interactions médicamenteuses : méthotrexate, triméthoprime, certains sulfamides, hydantoïnes.

Une carence relative est observable quand les besoins sont accrus : femmes enceintes, adolescents (rare), anémies hémolytiques chroniques, exfoliations cutanées étendues…

C. Traitement des anémies par carence en vitamine B12 ou en folates

Il faut éviter une démarche transfusionnelle irréfléchie, même si l'hémoglobine est très basse, car la masse sanguine totale et le système cardiovasculaire se sont adaptés à l'anémie d'installation très progressive.

1. Carence en vitamine B12 de la maladie de Biermer

Le traitement repose sur l'administration parentérale de vitamine B12 hydroxocobalamine (cyanocobalamine) en deux temps :

- reconstituer les réserves : dix injections par voie intramusculaire de vitamine B12 de 1 000 µg chacune (une tous les deux jours par exemple) ;
- un traitement d'entretien : injection par voie intramusculaire de vitamine B12 1 000 µg une fois tous les trois mois, à vie.

L'administration de la vitamine B12 *per os* (ou perlinguale) ne s'impose que dans les carences d'apport (rares) les syndromes de mal dissociation, dans les exceptionnelles allergies à la vitamine B12 et chez des patients qui reçoivent un traitement anticoagulant : l'administration *per os* de fortes doses de B12 permet une absorption faible mais suffisante.

2. Carence en folates

Le traitement de la cause est nécessaire.

Traitement oral

Un comprimé d'acide folique (Spéciafoldine®) dosé à 5 mg, chaque jour pendant deux à trois semaines pour une carence d'apport. Traitement préventif au long cours dans les hémolyses chroniques par exemple

Traitement parentéral (acide folinique)

Il est justifié en cas de grande malabsorption ou de traitement par antifoliques.

L'administration de folates à un patient porteur d'une carence en vitamine B12 peut aggraver les troubles neurologiques et entraîner des dommages neurologiques irréversibles : **en l'absence de résultat des dosages vitaminiques, on prescrit simultanément les deux vitamines**.

3. Surveillance du traitement

Dans la maladie de Biermer, une fibroscopie gastrique sera programmée tous les trois ans pour rechercher un cancer gastrique. Un hémogramme réalisé six à huit semaines après le début du traitement confirme généralement la normalisation de l'hémoglobine, et on contrôle le bilan martial pour prévenir ou corriger une éventuelle carence en fer (secondaire à la reprise de l'érythropoïèse ou à une carence martiale latente).

Points clés

- Le diagnostic d'anémie repose sur la valeur de l'hémoglobine sanguine en fonction de l'âge et du sexe.
- L'hémodilution peut provoquer une fausse anémie ou majorer une anémie préexistante.
- Interrogatoire, examen clinique et quelques examens biologiques basiques orientent rapidement le diagnostic d'anémie dans la plupart des cas.
- L'anémie n'est pas un diagnostic mais un symptôme imposant une recherche étiologique.
- L'examen clinique recherche les signes liés à la baisse de l'hémoglobine et les signes généraux.
- Des signes de gravité doivent systématiquement être recherchés.
- Le VGM définit des anémies microcytaires, normocytaires et macrocytaires.
- Le nombre des réticulocytes définit le caractère régénératif ou non des anémies.
- Les réticulocytes doivent être demandés devant toute anémie nouvellement découverte sauf devant une carence martiale évidente.
- Les dosages du fer sérique, de la ferritine, de la vitamine B12 et des folates sanguins, lorsqu'ils sont nécessaires, doivent être pratiqués avant tout traitement.
- La carence martiale est la plus fréquente des anémies microcytaires.
- Le myélogramme ne doit pas être réalisé pour le diagnostic d'une carence martiale (point négatif).
- Une insuffisance hépatique, rénale ou endocrine est fréquemment associée à une anémie.
- Le test de Coombs direct est un examen simple et indispensable au diagnostic des anémies hémolytiques d'origine immunologique.
- Les carences en folates sont souvent des carences d'apport ou des défauts d'absorption.
- Les carences en vitamines B12 sont liées à un défaut de facteur intrinsèque et, plus rarement, à un défaut d'absorption.
- On n'administre jamais de folates à un patient suspect de carence en vitamine B12 (point négatif).
- Les syndromes myélodysplasiques sont envisagés chez les patients au-delà de 50–60 ans présentant une anémie le plus souvent macrocytaire et toujours arégénérative.


This page intentionally left blank

CHAPITRE

4

Item 312 – UE 9 Leucémies aiguës

I. Facteurs étiologiques
II. Signes cliniques
III. Signes biologiques et diagnostic
IV. Diagnostic différentiel
V. Formes cliniques
VI. Évolution et traitement
VII. Conclusion

Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer une leucémie aiguë (hors classification).

Les leucémies aiguës (LA) constituent un ensemble d'hémopathies malignes caractérisées par l'expansion clonale dans la moelle osseuse de précurseurs des cellules sanguines bloqués à un stade précoce de leur différenciation, les blastes. Il s'agit d'une affection rare (quatre à cinq cas pour 100000 habitants par an, environ 3000 nouveaux cas par an en France). On distingue deux grands types :

- les leucémies aiguës myéloïdes (LAM), dont la fréquence augmente avec l'âge (médiane autour de 65 ans);
- les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL), surtout observées chez l'enfant, mais aussi chez l'adulte après 50–60 ans; la LAL représente un tiers des cancers de l'enfant.

Le diagnostic et le pronostic reposent sur l'examen morphologique des blastes du sang et de la moelle osseuse, l'immunophénotype et l'étude cytogénétique et moléculaire.

Le traitement repose sur la polychimiothérapie et la greffe de cellules-souches hématopoïétiques.

La classification diagnostique des leucémies aiguës n'est pas au programme de l'ECN. Nous avons cependant pris le parti d'effleurer ce sujet, sans lequel tout effort de compréhension et de mémorisation est illusoire. De surcroît, quelques éléments de classification conditionnent l'urgence de certaines situations.

I. Facteurs étiologiques

Ils sont inconnus dans la majorité des cas.

Certains facteurs sont favorisants :

- les chimiothérapies anticancéreuses, responsables de 10 % des LAM : sont en cause les agents alkylants, dans un délai allant jusqu'à cinq à sept ans suivant l'administration, souvent après une phase de myélodysplasie, et les inhibiteurs de topoisomérase II, dans un délai inférieur à deux ans;
- des facteurs génétiques : anomalies chromosomiques constitutionnelles (trisomie 21, maladie de Fanconi), déficit de p53 (syndrome de Li-Fraumeni), déficits immunitaires constitutionnels (ataxie-télangiectasie);

- des facteurs viraux : bien connus chez l'animal, ils ne peuvent être mis en cause que dans certaines formes très particulières : HTLV1 et leucémies-lymphomes T du Japon et des Antilles, virus d'Epstein-Barr (EBV) dans certaines leucémies de type Burkitt;
- l'exposition aux radiations ionisantes;
- des toxiques, les hydrocarbures benzéniques (anciennement peinture sur carrosserie, caoutchouc, pétrochimie, tabagisme).

L'acutisation de syndromes myéloprolifératifs chroniques ou néoplasies myéloprolifératives de la classification OMS (leucémie myéloïde chronique surtout avant l'apparition des inhibiteurs de tyrosine kinase, maladie de Vaquez, splénomégalie myéloïde, thrombocytémie essentielle plus rarement) et de syndromes myélodysplasiques constitue des formes particulières, de très mauvais pronostic.

II. Signes cliniques

Les signes cliniques résultent de deux conséquences de la maladie : une insuffisance médullaire et une prolifération des blastes (syndrome tumoral). Il n'y a pas de signes caractéristiques. La présentation est variable, allant de la forme peu symptomatique à la forme d'emblée grave nécessitant l'hospitalisation urgente en milieu spécialisé.

A. Signes liés à l'insuffisance médullaire

- Signes en rapport avec une anémie, d'installation rapide et de ce fait souvent mal tolérée.
- Signes infectieux en rapport avec la neutropénie, classiquement de la sphère ORL (allant jusqu'à l'angine ulcéro-nécrotique); en réalité, souvent sans caractère clinique spécifique (fièvre résistant aux antibiotiques, sepsis grave).
- Syndrome hémorragique cutané ou muqueux, de type purpura essentiellement, ou hémorragies extériorisées, en rapport avec la thrombopénie, parfois aggravée par une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

Tous ces signes d'appel justifient la réalisation d'un hémogramme.

B. Signes tumoraux

- Hypertrophie des organes hématopoïétiques (adénopathies et splénomégalie) ou hépatomégalie : elles se voient surtout dans les LAL.
- Il existe aussi des localisations particulières, d'emblée ou au cours de l'évolution, parfois sous forme de rechutes isolées :
  - localisations méningées responsables de céphalées, de paralysies des nerfs périphériques, crâniens en particulier;
  - localisations cutanées sous forme de leucémides (LA monoblastiques);
  - gingivites hypertrophiques (LA monoblastiques);
  - localisations osseuses, responsables de douleurs (LAL de l'enfant surtout) prédominant aux diaphyses proximales;
  - atteinte testiculaire dans les LAL, essentiellement chez l'enfant.
- L'hyperleucocytose n'a de traduction clinique que quand elle est majeure (> 100 giga/l), s'accompagnant d'un syndrome de leucostase dans les capillaires pulmonaires et cérébraux. Les signes sont représentés au niveau pulmonaire par une hypoxie réfractaire parfois sévère, avec détresse respiratoire, et au niveau cérébral par des troubles de conscience voire un coma ou des convulsions.

III. Signes biologiques et diagnostic

A. Hémogramme

L'hémogramme est toujours anormal et représente l'examen d'orientation majeur du diagnostic :

- anémie presque constante et parfois sévère (hémoglobine = 5–13 g/dl), normocytaire ou modérément macrocytaire (surtout LAM avec dysplasie multilignée), non régénérative ;
- thrombopénie : très fréquente, parfois inférieure à 10 giga/l ;
- leucocytose très variable, allant de la leucopénie (< 3 giga/l) à l'hyperleucocytose majeure (> 100 giga/l) ;
- neutropénie fréquente (< 1,5 giga/l) ou agranulocytose d'emblée.

Les blastes circulants peuvent représenter l'essentiel des leucocytes (formes hyperleucocytaires), mais sont parfois absents ou très rares (formes leucopéniques). Leur aspect morphologique varie d'une LA à l'autre ; leur identification peut être difficile.

B. Ponction médullaire

La ponction médullaire permet de réaliser un examen cytologique (myélogramme) et diverses techniques complémentaires. Elle est systématique, même si ces examens sont réalisables sur les blastes circulants lorsqu'ils sont présents.

1. Myélogramme : l'examen clé du diagnostic

Le myélogramme est indispensable même s'il existe des blastes circulants. Il va permettre d'affirmer le diagnostic et de typer la leucémie.

Étude morphologique des frottis médullaires

La moelle est le plus souvent richement cellulaire, pauvre en mégacaryocytes, et contient par définition au moins 20 % de blastes (souvent plus, jusqu'à 100 %).

Divers critères morphologiques des blastes vont permettre de séparer les LA en deux grands groupes :

- *LA lymphoblastiques* : blastes de taille petite ou moyenne et cytoplasme peu abondant (figures 4.1 à 4.4) ;
- *LA myéloïdes* : blastes de grande taille contenant souvent quelques granulations et parfois un ou plusieurs bâtonnets rouges (azurophiles) appelés « corps d'Auer » (figures 4.5 à 4.10).

Étude cytochimique

Elle met en évidence des activités enzymatiques spécifiques dans les blastes, notamment la myéloperoxydase, dont la positivité permet d'affirmer la nature myéloïde de la LA (figure 4.7).

2. Immunophénotype des blastes

Il se réalise par cytométrie de flux : on recherche l'expression de divers antigènes de différenciation membranaires ou intracytoplasmiques. Cet examen confirme l'appartenance à une lignée (lymphoïde ou myéloïde) et apprécie le stade de différenciation. Il est indispensable pour le diagnostic et le classement des LAL et utile dans les quelques cas de LAM cytologiquement très indifférenciées.

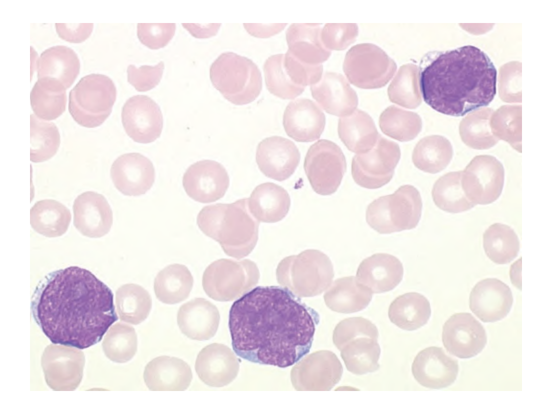


Fig. 4.1. Leucémie aiguë lymphoblastique chez un enfant de 4 ans (frottis sanguin).
Les blastes ont une taille moyenne, un noyau de contour irrégulier avec chromatine claire, et un cytoplasme de taille réduite.

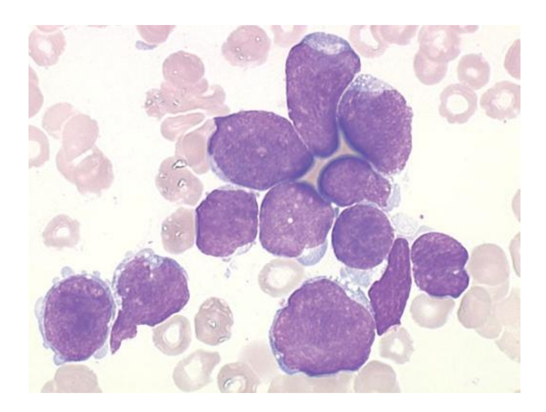


Fig. 4.2. Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) chez une femme de 59 ans.
Moelle envahie de blastes : ils ont une taille variable, un noyau de contour souvent irrégulier avec une chromatine claire, et un cytoplasme réduit sans granulations visibles.

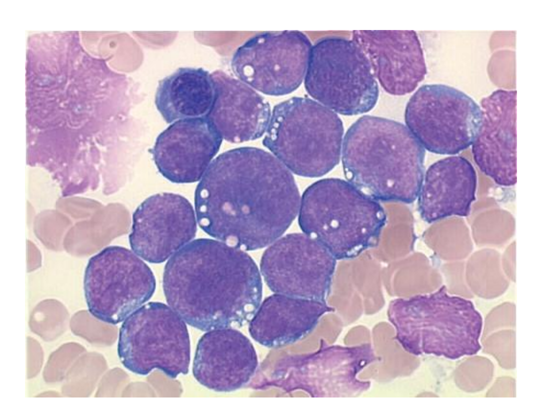


Fig. 4.3. Enfant de 7 ans présentant une masse abdominale.
Le myélogramme est envahi de grands blastes dont le cytoplasme très basophile contient des vacuoles claires : cet aspect évoque la localisation médullaire d'un lymphome de type Burkitt.

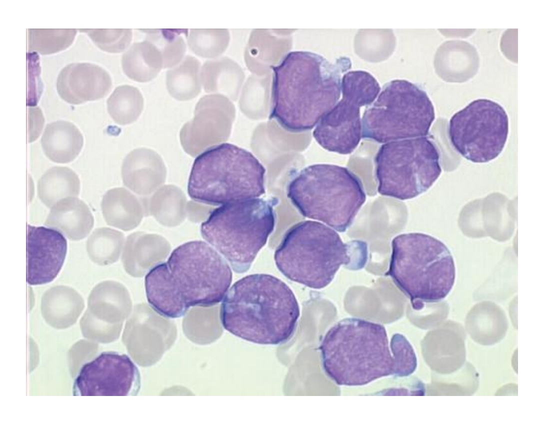


Fig. 4.4. **Frottis sanguin d'un enfant de 11 ans présentant une LAL de type T.**
L'examen cytologique ne permet habituellement pas de définir la nature B ou T des LAL : c'est la cytométrie de flux qui met en évidence les antigènes B ou T sur la membrane des blastes (immunophénotype).

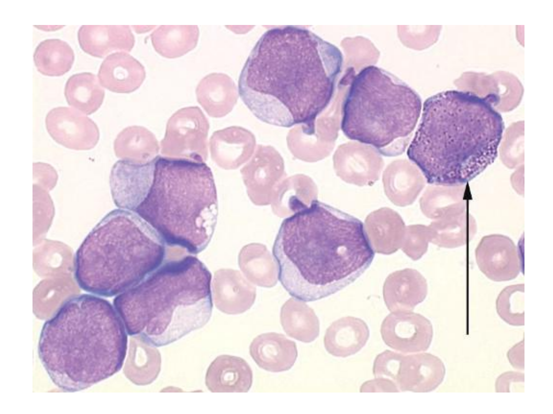


Fig. 4.5. **Leucémie aiguë myéloblastique (LAM 1 FAB) chez une femme de 44 ans (frottis sanguin).**
Les blastes ont un cytoplasme bleu (basophile) ; l'un d'entre eux contient des granulations (flèche), ce qui permet d'évoquer une LA myéloblastique.

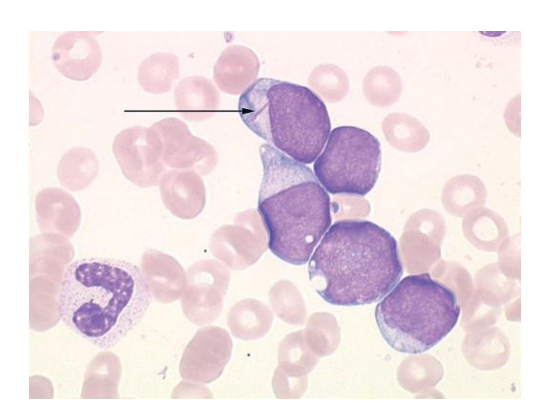


Fig. 4.6. **Leucémie aiguë myéloblastique (LAM 1 FAB) chez un homme de 37 ans (frottis sanguin).**
Présence d'un bâtonnet rouge (flèche), appelé corps d'Auer, caractéristique des LAM.

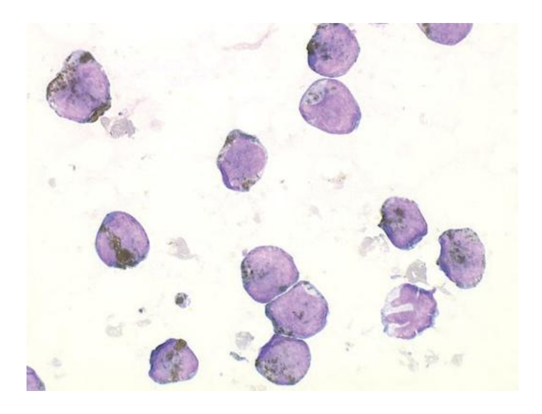


Fig. 4.7. Les blastes des LAM contiennent de la myéloperoxydase, qu'on met en évidence à l'aide d'une réaction cytochimique : une réaction positive apparaît sous forme de grains sombres (marron-vert) dans les blastes.

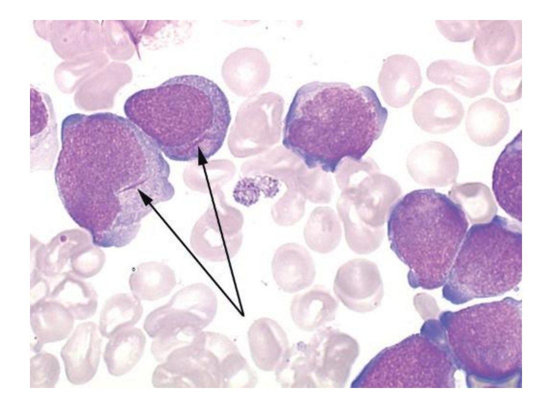


Fig. 4.8. Myélogramme réalisé chez un homme de 24 ans.

Dans la moelle osseuse, la présence de blastes contenant un corps d'Auer volumineux évoque l'existence d'une anomalie cytogénétique particulière : la t(8 ; 21), qu'on confirmera par étude du caryotype (cette anomalie confère un bon pronostic) (LAM 2).

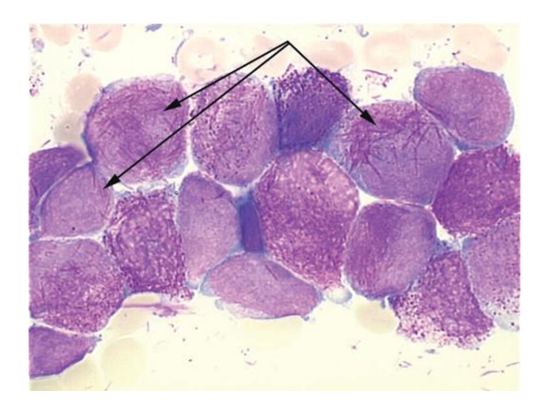


Fig. 4.9. Myélogramme réalisé chez une jeune fille de 17 ans.

Plusieurs blastes contenant de très nombreux corps d'Auer (on parle de « fagots de corps d'Auer »), ce qui définit la LA « à promyélocytes » (LAM 3), constamment associée à l'anomalie cytogénétique t(15 ; 17) et le plus souvent une CIVD qui en fait toute sa gravité initiale.

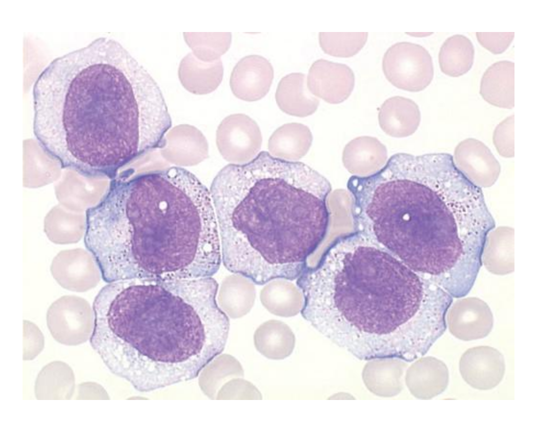


Fig. 4.10. Femme de 47 ans consultant pour anémie, thrombopénie, hyperleucocytose et hypertrophie gingivale.

Les blastes du frottis sanguin ont une taille importante et un cytoplasme abondant, évocateurs de LA monoblastique (LAM 5). Pour cette patiente, il s'agit d'une LA secondaire à une chimiothérapie préalable pour cancer du sein ayant utilisé un inhibiteur de topoisomérase II.

3. Cytogénétique (conventionnelle et hybridation in situ)

On observe des anomalies du caryotype dans 50 à 60 % des cas. Il s'agit d'anomalies de nombre ou de structure (délétions, translocations). Ces anomalies permettent de classer plus précisément les divers types de LA ; leur mise en évidence est capitale pour définir le pronostic.

4. Biologie moléculaire

La mise en évidence par PCR (*Polymerase Chain Reaction*) de divers transcrits de fusion (correspondant à certaines anomalies cytogénétiques retrouvées avec le caryotype) ou de certaines anomalies moléculaires a un intérêt pour le pronostic et pour le suivi de la maladie résiduelle après traitement. La recherche de mutations de certains gènes d'intérêt est devenue indispensable pour l'évaluation du pronostic.

5. Cryoconservation de blastes et de matériel cellulaire (tumorothèque)

Elle est systématique, pour pouvoir réétudier le matériel diagnostique en cas de besoin et à titre scientifique.

Classification des leucémies aiguës

Leucémies aiguës myéloïdes

Classification FAB

Sur le plan morphologique, il reste habituel d'utiliser l'ancienne classification franco-américano-britannique (FAB), qui définit huit types de LAM selon le type de blastes prédominants et le degré de différenciation :

- LAM 0 : LA myéloblastique non différenciée ;
- LAM 1 : LA myéloblastique sans maturation ;
- LAM 2 : LA myéloblastique avec maturation ;

- LAM 3 : LA « à promyélocytes » ;
- LAM 4 : LA myélomonocytaire ;
- LAM 5 : LA monoblastique ;
- LAM 6 : érythroleucémie ;
- LAM 7 : LA mégacaryocytaire.

Classification OMS, 2016

La classification de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) 2016 regroupe des éléments cliniques, morphologiques, cytogénétiques et moléculaires, et classe les LAM en quatre catégories :

- LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes (30 % des LAM), associées pour la plupart à un bon pronostic : cette catégorie inclut la LA promyélocytaire avec t(15 ; 17), la LA myéloblastique avec t(8 ; 21), la LA myélomonocytaire avec inversion du chromosome 16 et la LA monoblastique avec anomalie du gène *MLL* ; cette dernière est de mauvais pronostic.
- LAM avec dysplasie multilignée (10 à 15 % des LAM) : les cellules myéloïdes en dehors des blastes sont morphologiquement anormales ; le pronostic est péjoratif ;
- LAM secondaires à une chimiothérapie (10 à 15 % des LAM) : le pronostic est mauvais pour une partie d'entre elles ;
- autres types de LAM (40 à 50 % des LAM), qu'on ne peut pas inclure dans les trois premières catégories et qu'on classe suivant la formulation du groupe FAB.

Leucémies aiguës lymphoblastiques

La classification morphologique FAB est sans pertinence. En utilisant la cytométrie de flux, on réalise une classification immunologique : les LAL de type B représentent plus de 85 % des cas et les LAL de type T représentent 10 à 15 % des cas. En fonction de l'expression ou non de divers antigènes, il est possible de définir plusieurs stades B et plusieurs stades T.

La classification OMS sépare les LAL B et les LAL T, et propose un classement des LAL B en fonction des anomalies cytogénétiques associées (lesquelles ont un fort impact pronostique).

Les anomalies cytogénétiques et moléculaires sont également indispensables à rechercher sur le plan pronostic et thérapeutique, par exemple, LAL avec chromosome de Philadelphie (9 ; 22).

C. Autres examens

1. Bilan d'hémostase

La recherche d'une CIVD est indispensable. Elle est souvent présente dans les LA promyélocytaires et les LA très hyperleucocytaires. Elle augmente le risque hémorragique lié à la thrombopénie, en particulier lors de la mise en route de la chimiothérapie. La rapidité d'instauration d'un traitement adapté est une urgence vitale.

2. Bilan métabolique

La prolifération tumorale s'accompagne parfois d'une lyse cellulaire, responsable de complications métaboliques telles qu'hyperuricémie, hyperkaliémie, hypocalcémie et hyperphosphorémie, aboutissant à une insuffisance rénale. L'élévation des LDH est proportionnelle au syndrome de lyse. L'ensemble de ces phénomènes est accru lors de la mise en route de la chimiothérapie et nécessite une réanimation hydro-électrolytique.

Une perturbation du bilan hépatique (cytolyse et/ou rétention) signe souvent des localisations spécifiques.

3. Ponction lombaire

Elle recherche une localisation méningée et permet une administration intrathécale de chimiothérapie. Elle est systématique, même en l'absence de signes d'appel, dans les LAL, les LA monoblastiques et les LA hyperleucocytaires La lecture doit être réalisée par un cytologiste spécialisé. Une transfusion plaquettaire est souvent nécessaire avant le geste.

4. Biopsie de moelle

Elle est inutile sauf quand l'aspiration médullaire est impossible et évoque une LA avec myélofibrose associée.

IV. Diagnostic différentiel

En pratique, il se pose peu quand les signes cliniques conduisent à réaliser et à interpréter correctement un hémogramme. Dans les syndromes mononucléosiques de l'adolescent, notamment la mononucléose infectieuse, le tableau clinique peut être inquiétant quand il associe une asthénie profonde, une poly-adénopathie et une angine fébrile. L'hémogramme montre une hyperleucocytose constituée de lymphocytes basophiles à tous les stades de l'immunostimulation, à bien différencier des blastes leucémiques (*cf.* Item 213, au chapitre 13). Par définition, les syndromes myélodysplasiques se différencient des LAM par une blastose médullaire et sanguine inférieure à 20 %.

V. Formes cliniques

A. LA myéloïdes

1. LA promyélocytaire (LAM 3 de la classification FAB) (figure 4.9)

La présentation est en général pancytopénique, avec peu de blastes dans le sang périphérique. Il existe très fréquemment une CIVD. La LA promyélocytaire est caractérisée par une translocation t(15; 17) impliquant le gène du récepteur α de l'acide rétinoïque, entraînant la création d'une protéine de fusion limitant la différenciation cellulaire au stade de promyélocyte. Cette anomalie a une implication directe sur le traitement. L'acide tout *trans*-rétinoïque (ATRA) permet de retrouver une différenciation des cellules et d'entraîner des rémissions. L'association de l'ATRA avec la chimiothérapie permet actuellement d'obtenir une survie sans rechute de 80 % à cinq ans.

2. LA monoblastiques (figure 4.10)

Il s'agit très fréquemment de formes hyperleucocytaires. Les localisations extramédullaires (méningées, cutanées, gingivales) sont assez fréquentes et le traitement comporte une prophylaxie méningée.

3. LAM du sujet âgé (> 60 ans)

Elles sont fréquemment associées à des signes de myélodysplasie et à des anomalies caryotypiques complexes. Elles sont en général moins chimiosensibles; la tolérance au traitement intensif décroît avec l'âge.

4. LAM secondaires à une chimioradiothérapie

Ce sont des LAM présentant souvent un caryotype complexe et un mauvais pronostic.

B. LA lymphoblastiques

1. LAL à chromosome « Philadelphie »

Ce sont des LAL B se caractérisant par la présence à l'analyse cytogénétique des blastes de la translocation t(9 ; 22) et du gène chimérique *BCR-ABL* (identique ou quasi identique à celui observé dans la leucémie myéloïde chronique). Elles représentent plus de 30 % des LAL de l'adulte (< 5 % des LAL de l'enfant) et sont de pronostic péjoratif. Elles justifient actuellement un traitement spécifique, avec l'association d'un inhibiteur de tyrosine kinase à la chimiothérapie.

2. LA de type Burkitt (ancienne LAL 3 de la classification FAB) (figure 4.3)

Elle correspond à la phase leucémique du lymphome de même nom. Elle est souvent associée à un syndrome de lyse tumorale majeur susceptible de conduire au décès en quelques heures s'il n'est pas reconnu et traité. Si cet écueil est évité, c'est une forme de bon pronostic chez l'enfant et son pronostic s'améliore chez l'adulte grâce à des programmes de chimiothérapie intensifs.

VI. Évolution et traitement

A. Évolution générale et pronostic

En l'absence de tout traitement, la LA est mortelle en quelques semaines essentiellement par complications hémorragiques et/ou infectieuses. Ce délai peut cependant être nettement prolongé dans certains cas par un traitement symptomatique (transfusions et traitement des complications infectieuses). Cette attitude est proposée chez les patients de plus de 75 ans chez qui on ne peut envisager de chimiothérapie du fait de la toxicité.

Le pronostic des LA traitées dépend d'un certain nombre de facteurs, dont les plus significatifs sont l'âge (mauvais pronostic surtout après 60 ans), l'existence ou non de comorbidités, la leucocytose (mauvais pronostic si elle est élevée, le seuil variant suivant les formes), la réponse au traitement initial (l'obtention d'une rémission complète est un facteur majeur) et la cytogénétique et la présence de certaines anomalies moléculaires (FLT-3; IDH2,..).

Dans les LAM, l'étude cytogénétique permet de définir trois groupes pronostiques : « favorable » (t(15 ; 17), t(8 ; 21), inv(16)) ; « intermédiaire » (LAM avec caryotype normal[4]) ; « défavorable » (caryotypes complexes, anomalies des chromosomes 5 et 7).

Dans les LAL de l'enfant, l'hyperdiploïdie (> 50 chromosomes) ou la présence de certaines translocations sont de bon pronostic, alors que l'hypodiploïdie (< 45 chromosomes) et la t(9 ; 22) sont associées à un mauvais pronostic. Dans les LAL de l'adulte, le pronostic est globalement moins bon que chez l'enfant, et la présence d'une t(9 ; 22), retrouvée chez plus d'un tiers des adultes, est de pronostic équivalent à celui des autres LAL si le traitement associe des inhibiteurs de tyrosine kinase à la chimiothérapie.

Le but du traitement de la leucémie aiguë est double : obtenir une rémission (disparition de la maladie détectable) et éviter les rechutes. Ce traitement repose principalement sur une chimiothérapie intensive et s'accompagne, au moins dans sa phase initiale, d'une insuffisance médullaire sévère et prolongée. De plus en plus souvent, les stratégies sont adaptées aux facteurs pronostiques.

[4] Les LAM avec caryotype normal sont ultérieurement étudiées en biologie moléculaire, à la recherche de certaines anomalies génomiques, de bon ou de mauvais pronostic.

B. Moyens

1. Chimiothérapie

Différents médicaments sont utilisés, toujours associés de façon à bénéficier de différents mécanismes d'action et à empêcher certaines résistances. Les anthracyclines et la cytosine-arabinoside sont la base du traitement des LAM. On les utilise aussi dans les LAL avec d'autres drogues plus spécifiques de cette maladie, comme la vincristine, l'asparaginase, le méthotrexate (intraveineux et/ou intrathécal) et les corticoïdes.

2. Radiothérapie

Elle n'est utilisée que dans deux indications : irradiation prophylactique ou curative des localisations neuroméningées (LAL de l'adulte et LA monoblastiques) et irradiation corporelle totale, utilisée en préparation aux greffes de cellules-souches hématopoïétiques.

3. Greffe de cellules-souches hématopoïétiques : greffe allogénique

Les cellules sont prélevées chez un donneur sain HLA (*Human Leukocyte Antigen*) familial génotypiquement identique ou, en son absence, d'un donneur volontaire non familial HLA-compatible ou d'une greffe de sang de cordon placentaire compatible. L'allogreffe permet de réaliser une préparation chimio- et/ou radiothérapique à visée cytotoxique, mais elle a également un effet curatif propre du fait de la réaction immunitaire antileucémique du greffon. En revanche, elle est responsable d'une mortalité toxique élevée (autour de 15 %) et ne peut pas être proposée aux sujets trop âgés.

4. Thérapeutiques « ciblées »

Dans certaines leucémies, on utilise des agents à visée différenciatrice (cas de l'acide rétinoïque et de l'arsenic dans les LAM 3) ou bloquant spécifiquement un signal intracellulaire dérégulé (cas des inhibiteurs de tyrosine kinases dans les LAL avec chromosome Philadelphie) (*cf.* Item 198, au chapitre 18).

C. Conduite du traitement

À l'heure actuelle, ce traitement ne se conçoit que dans des centres spécialisés et suivant des protocoles précis. Il se divise en trois grandes phases, quelle que soit la leucémie.

1. Phase d'induction

Toujours sous forme de chimiothérapie intensive entraînant une aplasie d'au moins deux ou trois semaines, elle vise à obtenir un état de rémission, c'est-à-dire une disparition de tous signes cliniques et biologiques détectables. En pratique, on parle de rémission complète lorsque la moelle contient moins de 5 % de cellules jeunes en cytologie et lorsque l'hémogramme est normal. Cette rémission correspond à une diminution suffisante de la masse tumorale au niveau cytologique, mais pas à une élimination totale des cellules leucémiques (souvent encore détectables par des techniques de biologie moléculaire).

2. Phase de consolidation

Elle cherche à réduire encore le nombre de cellules leucémiques résiduelles. On utilise dans cette phase des traitements intensifs nécessitant de longs séjours à l'hôpital (chimiothérapie,

autogreffe, allogreffe). Chez l'adulte, hors formes de bon pronostic, on fait le plus souvent une allogreffe en première rémission, alors que chez l'enfant on attend une éventuelle rechute ou on réserve ce traitement à des cas de très mauvais pronostic.

3. Phase d'entretien

Elle concerne surtout les LAL et LA promyélocytaires, sur une période d'environ deux ans.

D. Résultats

- Pour les LAL de l'enfant : on obtient globalement plus de 90 % de rémission complète et plus de 70 % de guérison.
- Pour les LAL de l'adulte : le taux de rémission complète chez l'adulte jeune est de 80 % (beaucoup plus faible chez le patient âgé) mais les rechutes sont fréquentes avec seulement 20 à 30 % de rémissions persistantes (50 % si on peut faire une allogreffe).
- Pour les LAM : on obtient en moyenne 70 % de rémissions complètes (80 % avant 60 ans, 50 % au-delà) et 30 à 40 % de rémissions prolongées (50 % si allogreffe, moins de 25 % après 60 ans).

E. Rechutes

Les rechutes surviennent le plus souvent dans les deux premières années de rémission. Le taux de nouvelle rémission est plus faible et la durée plus courte que dans la première poussée, sauf en cas d'utilisation de modalités thérapeutiques différentes (par exemple, greffe si non utilisée initialement).

VII. Conclusion

Les LA sont des maladies rares, surtout chez le sujet jeune. Les signes cliniques sont souvent peu caractéristiques et il faut savoir y penser, notamment en sachant interpréter correctement un hémogramme. Même si le diagnostic et le traitement relèvent de services très spécialisés, il faut reconnaître les cas nécessitant une prise en charge urgente et comprendre les grands principes du traitement, de plus en plus adaptés à la définition d'entités spécifiques et à la prise en compte des facteurs pronostiques.

Points clés

- Les LA sont caractérisées par la prolifération de cellules hématopoïétiques immatures : les blastes.
- Il en existe deux grandes catégories : les LA lymphoblastiques et les LA myéloïdes.
- Les leucémies de l'enfant sont essentiellement des LA lymphoblastiques.
- Les LA myéloïdes touchent essentiellement l'adulte et leur fréquence augmente avec l'âge (la médiane d'âge est de 65 ans).
- Certains facteurs favorisants sont connus, dont l'exposition à des chimiothérapies ou chimioradiothérapies anticancéreuses antérieures.
- La présentation clinique est très variable. Certaines nécessitent une prise en charge hématologique en urgence : manifestations hémorragiques, hyperleucocytose, LA à promyélocytes.

- Le diagnostic est soupçonné devant des anomalies de l'hémogramme : présence de blastes circulants (non obligatoires, responsables de l'hyperleucocytose quand elle existe) et des signes d'insuffisance médullaire (anémie, leuconeutropénie, thrombopénie).
- La confirmation du diagnostic nécessite systématiquement une ponction médullaire, permettant l'étude des blastes par plusieurs techniques : cytologique, immunophénotypique, cytogénétique et en biologie moléculaire.
- Il existe des sous-types particuliers de LA nécessitant un traitement spécifique.
- L'étude cytogénétique (caryotype des blastes) et l'étude moléculaire sont indispensables pour définir le traitement et pour le pronostic.
- Un envahissement neuroméningé doit être recherché par ponction lombaire dans les LA lymphoblastiques, les LA hyperleucocytaires et les LA monoblastiques.
- La survenue d'une CIVD est quasi constante dans la LA à promyélocytes.
- Le traitement varie selon les types de LA, mais comprend en général une chimiothérapie, associée ou non à une greffe de cellules-souches hématopoïétiques.



This page intentionally left blank

CHAPITRE

5

Item 313 – UE 9 Syndromes myélodysplasiques

I. Définition, physiopathologie
II. Facteurs étiologiques
III. Signes cliniques
IV. Examens complémentaires à visée diagnostique
V. Diagnostic différentiel
VI. Évolution et facteurs pronostiques
VII. Traitement

Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer une myélodysplasie.

I. Définition, physiopathologie

Les syndromes myélodysplasiques sont des hémopathies clonales, fréquentes chez l'adulte au-delà de 60 ans, découvertes devant un tableau d'anémie ou fortuitement devant une ou plusieurs cytopénies sanguines. Le plus souvent idiopathiques, 15 % des cas surviennent cependant dans les années suivant une chimiothérapie ou une radiothérapie pour un autre cancer, mais aussi après exposition à des radiations ionisantes ou au benzène. Il s'agit d'une anomalie de production médullaire des cellules sanguines, à la fois quantitative (anémie, thrombopénie, neutropénie) et qualitative (anomalies fonctionnelles des cellules sanguines).

Ils sont liés à une atteinte clonale de la cellule souche hématopoïétique médullaire, qui du fait d'anomalies cytogénétiques et/ou génétiques acquises (portant notamment sur des gènes impliqués dans la régulation épigénétique et l'épissage) entraîne une mort cellulaire (apoptose) excessive responsable d'un défaut de production de cellules matures et donc d'une ou plusieurs cytopénies périphériques (hématopoïèse inefficace par avortement intramédullaire). L'évolution, sous l'action de nouveaux évènements cytogénétiques ou génétiques et également en raison d'une hyperméthylation du génome réduisant l'expression de certains gènes, se fait vers une progression vers la leucémie aiguë myéloïde (LAM).

Leur incidence globale (environ quatre cas pour 100 000 habitants par an) augmente avec l'âge et atteint 70 cas pour 100 000 habitants par an de 70 à 80 ans. La médiane d'âge au diagnostic est de 65 à 70 ans.

L'évolution est prolongée et relativement indolente dans 70 % des cas, avec aggravation progressive des cytopénies (insuffisance médullaire). Dans 30 % des cas, l'évolution est plus rapide et plus agressive vers une LAM.

II. Facteurs étiologiques

Les syndromes myélodysplasiques sont dans 85 % des cas, des maladies primitives sans cause identifiée

Ils sont parfois secondaires. Sont alors impliquées :

- **la chimiothérapie** : on retiendra notamment les agents alkylants, les analogues des purines ou les conditionnements d'autogreffe pouvant entraîner l'apparition d'un syndrome myélodysplasique quatre à dix ans après le traitement ; on retrouve le plus souvent des anomalies cytogénétiques (acquises) caractéristiques (portant généralement sur les chromosomes 5 ou 7 et souvent complexes). Les inhibiteurs des topoisomérases II (anthracyclines, VP16) donnent plutôt des LAM secondaires, non précédées d'un syndrome myélodysplasique. Plus exceptionnellement, le pipobroman, l'azathioprine sont incriminés. Le méthotrexate n'induit habituellement pas de syndrome myélodysplasique ;
- **les toxiques** : parmi eux, le rôle du benzène est le mieux établi ; la responsabilité du tabagisme est très probable (par le biais des hydrocarbures benzéniques qu'il contient) ;
- **les irradiations ionisantes :** notez que l'exposition professionnelle aux radiations ionisantes, au benzène, à certains toxiques industriels et aux essais nucléaires effectués par la France de 1960 à 1995 (Reggane puis Mururoa) est reconnue comme maladie professionnelle ;
- **les maladies hématologiques acquises** : syndromes myéloproliferatifs, aplasie médullaire et hémoglobinurie paroxystique nocturne ;
- **certaines maladies constitutionnelles** : trisomie 21, anémie de Fanconi, neutropénie de Kostmann, neurofibromatose. Ces diverses maladies, à part la trisomie 21, sont toutes très rares, mais responsables d'un tiers des syndromes myélodysplasiques de l'enfant.

III. Signes cliniques

A. Circonstances de découverte

Les signes révélateurs sont ceux d'une anémie dans 80 % des cas. Il n'existe pas de tableau particulier : en général, il s'agit d'une anémie d'installation progressive chez des sujets âgés.

Dans de rares cas, la maladie est découverte devant un tableau hémorragique en rapport avec une thrombopénie (avec ou sans thrombopathie), ou un état infectieux lié à la neutropénie (voir question neutropénie Fébrile).

L'association à des maladies auto-immunes et/ou auto-inflammatoire a été décrite (polychondrite atrophiante, vascularite systémique, tableau de polyarthrite séronégative, parmi les plus fréquentes).

B. Examen clinique

Il est généralement normal, hormis les signes en rapport avec l'insuffisance médullaire (principalement ceux d'une anémie d'installation chronique). Il n'existe pas de syndrome tumoral sauf dans les formes frontières entre syndrome myélodysplasique et syndrome myéloproliferatifs ou une splénomégalie peut être observée (le plus souvent il s'agit de LMMC [leucémie myélomonocytaire chronique]).

IV. Examens complémentaires à visée diagnostique

A. Hémogramme

L'hémogramme permet souvent d'évoquer le diagnostic :

- **anémie presque constante**, d'importance variable : 50 % des patients ont une hémoglobine inférieure à 100 g/l ; elle est normochrome, le plus souvent macrocytaire (parfois normocytaire), et non régénérative dans la majorité des cas ;
- **thrombopénie :** fréquente, modérée, rarement inférieure à 50 g/l, mais un nombre normal ou augmenté de plaquettes n'exclut pas un syndrome myélodysplasique ; l'association d'une thrombopénie modérée et des saignements évoque une thrombopathie associée (anomalie qualitative) ;
- **leucocytes** : nombre normal ou diminué, lié à une neutropénie (< 1,5 giga/l). La détermination du nombre des monocytes est importante : un nombre supérieur à 1 g/l évoque une leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC), maintenant classée dans un groupe dénommé « syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs ».
- anomalie morphologique au frottis sanguin ; des anomalies morphologiques des leucocytes, par exemple la présence de polynucléaires neutrophiles dégranulés ou avec noyau peu segmenté, sont fréquemment observées. Un petit nombre de blastes (généralement inférieur à 5 %) est présent dans environ un quart des cas (figure 5.1).

B. Myélogramme

Le myélogramme est **indispensable au diagnostic** : l'examen cytomorphologique de la moelle osseuse montre les anomalies morphologiques caractéristiques de la maladie et la ponction médullaire permet en plus de réaliser le caryotype (faisant part du pronostic). La moelle est de cellularité normale ou augmentée (moelle riche), contrastant avec les cytopénies périphériques : ce contraste reflète le caractère inefficace de l'hématopoïèse.

Les anomalies morphologiques atteignent une ou plusieurs lignées et peuvent porter à la fois sur le noyau et sur le cytoplasme des cellules ; elles correspondent à une dysmyélopoïèse touchant une ou plusieurs lignes (érythroïde, granuleuse ou mégacaryocytaire), dont certaines caractéristiques morphologiques sont particulières et permettent d'évoquer un syndrome myélodysplasique :

- anomalies des érythroblastes (dysérythropoïèse) : anomalies nucléaires diverses, cytoplasmes mal hémoglobinisés ;
- anomalies des précurseurs granulocytaires (dysgranulopoïèse) : cytoplasme pauvre en granulations, neutrophiles matures mal segmentés (figure 5.2) ;
- anomalies des mégacaryocytes (dysmégacaryopoïèse) : taille réduite, petit noyau.

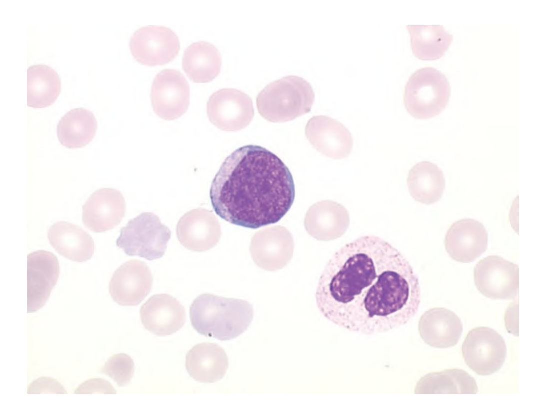


Fig. 5.1. Anomalies des leucocytes sanguins au cours des myélodysplasies.

Dans les anémies réfractaires avec excès de blastes (AREB), on observe souvent des anomalies morphologiques des polynucléaires neutrophiles (cellule de droite, dont le noyau n'a que deux lobes) et un nombre modéré de blastes (cellule du centre). Ici : une AREB chez un homme de 71 ans.

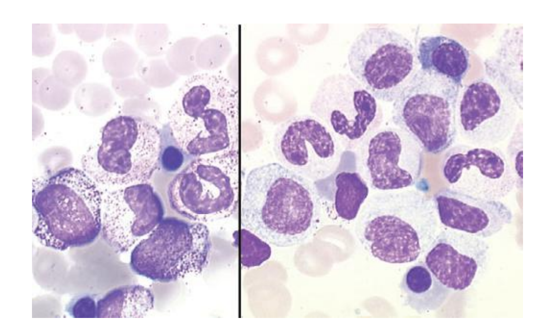


Fig. 5.2. Anomalies médullaires au cours des myélodysplasies.

La moelle des syndromes myélodysplasiques est habituellement riche, mais constituée de cellules morphologiquement (et fonctionnellement) anormales, qui vont pour la plupart mourir avant différenciation totale, ce qui explique la pancytopénie fréquente. Ici, à droite, les cellules de la lignée granulocytaire sont pauvres en granulations, contrastant avec ce qu'on observe dans une moelle normale, à gauche. Ici : cytopénie réfractaire chez une femme de 74 ans.

On peut également retrouver un excès de blastes (cellules immatures). Un nombre de blastes supérieur à 20 % dans la moelle osseuse ou le sang définit une LAM.

Dans environ un quart des cas, le nombre des blastes est augmenté (5 à 19 %) (figure 5.3).

Une technique cytochimique met en évidence le fer mitochondrial, non lié à l'hémoglobine : c'est la coloration de Perls, qui visualise le fer sous la forme de granules dans les érythroblastes (alors appelés sidéroblastes, à ne pas confondre avec les blastes). Dans une forme particulière de syndrome myélodysplasique, les granulations correspondent à des mitochondries surchargées en fer qui se collent autour du noyau, définissant les sidéroblastes « en couronne » (> 15 %), caractéristiques de l'anémie réfractaire sidéroblastique (figure 5.4).

C. Examen cytogénétique

La réalisation du caryotype à partir des cellules de la moelle osseuse est souvent indispensable au diagnostic d'un syndrome myélodysplasique et constitue toujours un élément essentiel du pronostic. Il n'existe cependant aucune anomalie caryotypique spécifique des syndromes myélodysplasiques. Le caryotype est anormal dans 50 % des cas des syndromes myélodysplasiques primitifs et dans 80 % des cas de syndromes myélodysplasiques secondaires. Il objective surtout des délétions (perte totale ou partielle d'un ou plusieurs chromosomes). Les translocations équilibrées sont rares, contrairement aux leucémies aiguës. Les chromosomes 5, 7 et 8 sont le plus souvent impliqués ; les anomalies les plus fréquentes sont la délétion du bras du long du chromosome 5, ou del(5q), la monosomie 7 et la trisomie 8.

Ces anomalies sont acquises et ne sont présentes que dans les cellules hématopoïétiques.

D. Biopsie médullaire

La biopsie médullaire n'est indispensable et utile qu'en cas de moelle pauvre, c'est-à-dire dans 15 % des cas, ou lorsqu'on suspecte une myélofibrose (diagnostic différentiel). Elle devra être réalisée après une étude de l'hémostase, du nombre de plaquettes et en cas de doute d'un temps d'occlusion plaquettaire, compte tenu de l'existence fréquente d'une thrombopathie qui majore le risque hémorragique.

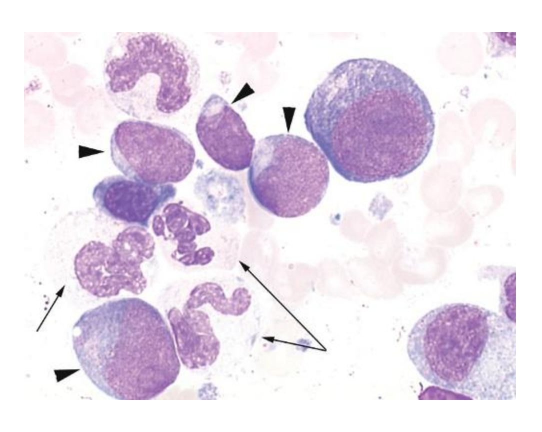


Fig. 5.3. Anomalies médullaires au cours des myélodysplasies.
On observe ici à la fois des granulocytes pauvres en granulations (flèches) et plusieurs blastes (têtes de flèche). Ici : une AREB chez un homme de 64 ans.

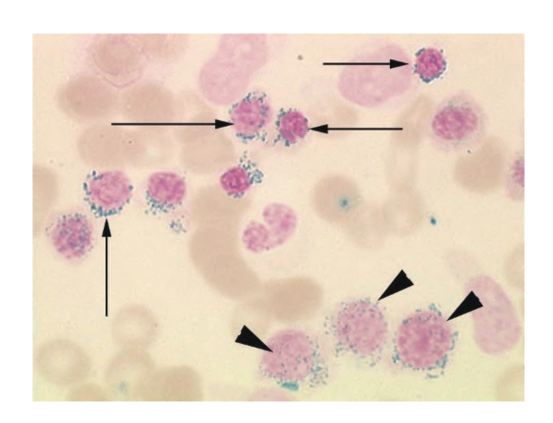


Fig. 5.4. Anomalies médullaires au cours des myélodysplasies.
Au sein des syndromes myélodysplasiques, l'anémie réfractaire sidéroblastique (ARSI) présente une anomalie de synthèse de l'hémoglobine qui aboutit à l'accumulation de fer dans les érythroblastes. Cet excès de fer est mis en évidence par la coloration de Perls, sous la forme de nombreux grains (têtes de flèche) qui entourent plus ou moins totalement le noyau : cet aspect particulier définit les sidéroblastes en « couronne » (flèches). Ici : une ARSI chez une femme de 67 ans.

E. Autres examens biologiques

Quelques examens biologiques sont indispensables pour le diagnostic différentiel (*cf. infra*) ou dans des cas précis :

- éliminer les diagnostics différentiels d'anémie normo/macrocytaire :
  - dosage de la vitamine B12 et des folates sériques,
  - évaluation de la fonction rénale,
  - bilan thyroïdien ;
- dosage de la ferritine plasmatique, témoin de la surcharge martiale liée à l'hématopoïèse inefficace et aux transfusions, chez les patients qui vont bénéficier d'un support transfusionnel ;
- dosage de l'érythropoïétine (EPO) sérique pour définir quels patients vont trouver bénéfice à un traitement utilisant une EPO recombinante (un taux peu élevé prédit la réponse à l'EPO dans certaines formes de SMD).

Plus récemment, deux examens se sont avérés intéressants à visée pronostique (et, dans de rares cas, diagnostique), mais ne sont pas disponibles en routine dans tous les hôpitaux :

la recherche de mutations géniques acquises, en particulier sur les gènes impliqués dans la régulation épigénétique (*TET2*, *ASXL1*), l'épissage de l'ARN messager (*SF3B1*), dans des voies de transcription, ainsi que les gènes *RAS* et *TP53* ; ces mutations sont retrouvées dans 80 % des cas de SMD, mais aucune n'est spécifique de cette maladie ;

la cytométrie de flux à la recherche d'anomalie des antigènes de surface des cellules médullaires (elle met en évidence les anomalies qualitatives de production des cellules en identifiant l'expression de marqueur aberrant à la surface des cellules médullaires). C'est une méthode qui permet ainsi d'objectiver la dysmyélopoïèse, autrement que par la morphologie.

V. Diagnostic différentiel

Il n'y a pas de signe pathognomonique de syndrome myélodysplasique.

Il faut savoir éliminer :

- les aplasies ou hypoplasies médullaires (de toutes origines) ;
- mais aussi les autres causes d'insuffisance médullaire qualitative (cytopénie(s) et moelle de richesse normale ou augmentée) :
  - carence en vitamine B12 ou en folates (le dosage sérique de ces deux vitamines est indispensable au moment du diagnostic d'un syndrome myélodysplasique) ;
  - prise de certains médicaments (Rimifon®, chimiothérapies) ou exposition à des toxiques (plomb, cuivre) ;
  - hépatopathie ou effets toxiques de l'alcool ;
  - infection virale (VIH, parvovirus B19) ;
  - maladie inflammatoire chronique ;
  - infiltration médullaire par des cellules leucémiques, lymphomateuses ou de tumeur solide métastasée ;
  - myélofibrose.

Classification des syndromes myélodysplasiques

Il existe différentes classifications, dont la plus ancienne est la classification franco-américano-britannique (FAB) de 1981.

Classification OMS

Révisée en 2008 puis en 2016, elle repose sur :

- l'existence d'anomalies morphologiques sur une ou plusieurs des lignées médullaires ;
- le pourcentage de blastes dans le sang et la moelle osseuse ;
- la présence de sidéroblastes « en couronne ».
- Le caryotype (pour le syndrome 5q moins)

Elle comprend plusieurs catégories :

- anémie (ou cytopénie) réfractaire simple ou avec dysplasie multilignée quand il existe une ou plusieurs cytopénies ;
- anémie réfractaire sidéroblastique quand on découvre des sidéroblastes « en couronne » dans la moelle osseuse (> 15 %) ;
- anémie réfractaire avec excès de blastes quand il existe un excès de blastes dans la moelle osseuse (mais moins de 20 %) avec ou sans la présence d'un pourcentage limité de blastes circulants (renommé récemment MDS avec excès de blastes) ;
- syndromes myélodysplasiques avec del(5q) (ou « syndrome 5q– »).

Elle a en outre une valeur pronostique : la présence de blastes dans le sang et/ou un excès de blastes dans la moelle et/ou une dysmyélopoïèse morphologique sont autant de critères défavorables.

Formes particulières au sein de la classification OMS

Le syndrome 5q– atteint surtout les femmes à partir de 60 ans et associe une anémie, souvent macrocytaire et non régénérative, à une thrombocytose jusqu'à 1 000 giga/l. Le myélogramme retrouve un aspect particulier avec des mégacaryocytes, géants et monolobés et le caryotype retrouve une délétion du bras long du chromosome 5, isolée. Il représente 5 % des syndromes myélodysplasiques et possède un traitement spécifique (le lénalidomide). Son pronostic est généralement favorable.
L'anémie réfractaire sidéroblastique se caractérise par une anémie isolée et un nombre important de sidéroblastes « en couronne » dans la moelle osseuse (> 15 %). Elle représente 5 % des syndromes myélodysplasiques et sa médiane de survie est élevée.
La présence d'une monocytose sanguine supérieure à 1 giga/l confirmée sur plusieurs hémogrammes successifs doit faire évoquer une leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC). La LMMC a une présentation parfois proche de celle des syndromes myélodysplasiques avec monocytose sanguine et splénomégalie, et parfois proche d'un véritable syndrome myéloprolifératif. Ceci explique qu'elle fait partie du groupe particulier des « syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs » – ce groupe comprend principalement la LMMC, mais inclut diverses autres maladies beaucoup plus rares.

VI. Évolution et facteurs pronostiques

La survie varie de quelques mois à plusieurs années. Comme il s'agit de patients souvent âgés, les causes de décès sont variables, incluant celles plus particulièrement liées à la myélodysplasie : insuffisance médullaire progressivement croissante (aggravation des cytopénies), complications de la surcharge ferrique hépatique ou cardiaque (post-transfusionnelle), et évolution dans environ 30 % des cas vers une leucémie aiguë myéloïde. Toutefois, notamment dans les formes dites de « faible risque », la moitié environ de ces patients généralement très âgés décèdent d'autres maladies.

Le score IPSS (*International Prognosis Scoring System*), établi en 1997, est le plus utilisé des systèmes de classement pronostiques : il est fondé sur trois critères :

- la présence ainsi que la nature des anomalies cytogénétiques (classées par les cytogénéticiens spécialistes en anomalies de pronostic « bon », « intermédiaire » ou « mauvais ») ;
- le pourcentage de blastes médullaires ;
- le nombre de cytopénie(s).

Il définit désormais cinq groupes de risque différent : « favorable », « intermédiaire 1 » (souvent regroupés en « faible risque »), « intermédiaire 2 », « élevé » et « très élevé » (souvent regroupés en « haut risque »). Les SMD dits de faible risque ont une survie prolongée, de plusieurs années et un risque d'évolution en LAM faible. Au contraire, Les SMD dits de haut risque ont une survie brève, de l'ordre de 12 mois et un risque d'évolution en LAM élevé.

Ce score IPSS a été revu en 2012, mais repose toujours sur les 3 mêmes éléments. Dans ce nouveau score, **les catégories d'anomalies cytogénétiques ont été revues, ainsi que la profondeur et le nombre des cytopénies.**

D'autres facteurs aggravent le pronostic, notamment la dépendance transfusionnelle en concentrés érythrocytaires, l'existence d'une myélofibrose en plus du SMD, de certaines mutations géniques (*ASXL1*, *TP53 entre autres*), la présence d'une surcharge en fer.

VII. Traitement

On sépare schématiquement les patients en deux catégories :

- un groupe de patients de « faible risque » (IPSS faible ou intermédiaire 1), pour lequel le traitement vise avant tout à corriger les cytopénies, principalement l'anémie ;

- un groupe de patients de « haut risque » (IPSS intermédiaire 2 ou élevé et très élevé), pour lequel on envisage un traitement visant à retarder l'évolution de la maladie, voire à l'éliminer (allogreffe de moelle).

Les critères de réponse utilisent :

- la notion de rémission complète et partielle ;
- la notion d'« amélioration hématologique », c'est-à-dire la correction des cytopénies ;
- la notion d'« amélioration de la qualité de vie ».

A. Traitements de l'anémie des syndromes myélodysplasiques de faible risque

D'une façon générale, la qualité de vie est très corrélée au degré d'anémie dans les syndromes myélodysplasiques, surtout s'agissant de sujets âgés, et cette anémie doit être corrigée du mieux possible. L'utilisation de l'EPO recombinante ou ses dérivés (darbépoiétine) à fortes doses permet à la moitié des patients d'obtenir une correction de l'anémie, d'une durée médiane de deux ans.

Le lénalidomide (médicament immunomodulateur) permet de corriger l'anémie du syndrome $5q^-$ dans deux tiers des cas.

Après échec de ces produits, il y a peu de médicaments très actifs et le traitement repose sur des transfusions itératives en concentrés érythrocytaires phénotypés, qui devront maintenir en permanence une hémoglobine sanguine supérieure à 100–110 g/l, donnant au patient une qualité de vie la plus normale possible. Ces transfusions peuvent se compliquer au long cours d'une surcharge en fer ou d'hémochromatose post-transfusionnelle.

B. Traitement spécifique des syndromes myélodysplasiques de haut risque

1. Agents hypométhylants

Constitués par l'azacytidine (ou plus rarement la décitabine), ils agissent notamment en réduisant l'hyperméthylation qui, dans les syndromes myélodysplasiques, inactive de nombreux gènes et semble jouer un rôle important dans leur progression y compris jusqu'à la LAM. L'azacytidine est ainsi devenu le traitement de référence de la majorité des syndromes myélodysplasiques de haut risque.

2. Chimiothérapie

Depuis l'avènement des hypométhylants, elle est moins utilisée. Elle est maintenant réservée à des patients jeunes surtout en cas de caryotype normal. La chimiothérapie conventionnelle (à base d'anthracycline et de cytosine arabinoside) donne des résultats inférieurs à ceux observés dans les LAM primitives en termes de rémission complète et de survie.

3. Greffe de moelle allogénique

L'allogreffe de moelle est la seule thérapeutique potentiellement curative des syndromes myélodysplasiques. Elle est généralement limitée aux patients ayant un syndrome myélodysplasique de haut risque, âgés de moins de 70 ans et qui doivent avoir un donneur HLA identique, familial ou non, ce qui correspond à 10 à 15 % environ des syndromes myélodysplasiques. L'âge habituellement élevé des patients oriente vers les greffes à conditionnement atténué, moins toxiques que celles à conditionnement myélo-ablatif.

Points clés

- Les syndromes myélodysplasiques sont des maladies clonales du sujet âgé.
- Ils sont idiopathiques (85 % des cas) ou secondaires à une chimio- ou une radiothérapie.
- Les manifestations révélatrices sont dominées par les signes d'anémie.
- Le diagnostic est souvent évoqué par l'hémogramme.
- L'anémie, parfois profonde, est présente chez 80 % des patients.
- Le diagnostic nécessite la ponction sternale, qui objective une moelle riche contrastant avec les cytopénies périphériques.
- La présence d'anomalies morphologiques des cellules médullaires (dysmyélopoïèse) et la détermination du pourcentage de blastes sont fondamentales pour le diagnostic et le pronostic.
- La classification cytologique de l'OMS a un impact pronostique.
- Un caryotype est indispensable au pronostic et montre des anomalies dans 50 % des cas.
- Le système de score pronostique international (IPSS) utilise trois critères simples et définit quatre groupes de syndromes myélodysplasiques, de risque « faible », « intermédiaire 1 », « intermédiaire 2 », et de risque « élevé ».
- Le traitement proposé est guidé par le score pronostique IPSS (ou IPSS révisé).
- Chez les patients neutropéniques, le traitement en urgence des infections est également une priorité.
- L'allogreffe de moelle reste le seul traitement potentiellement curatif, mais elle est assez rarement réalisable.


This page intentionally left blank

CHAPITRE

6

Item 314 – UE 9 Syndromes myéloprolifératifs

I. Syndromes myéloprolifératifs : généralités
II. Leucémie myéloïde chronique
III. Polyglobulie primitive
IV. Thrombocytémie essentielle

Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer une maladie de Vaquez, une thrombocytémie primitive, une leucémie myéloïde chronique.

I. Syndromes myéloprolifératifs : généralités

A. Définition et classification

Les syndromes myéloprolifératifs (ou néoplasies myéloprolifératives) sont des hémopathies malignes chroniques caractérisées par une hyperproduction de cellules myéloïdes matures par la moelle osseuse. Ils se traduisent sur l'hémogramme par une augmentation des cellules circulantes et cliniquement par une splénomégalie et un risque accru de thromboses artérielles et veineuses. À long terme, tous présentent un risque de transformation en leucémie aiguë.

Les syndromes myéloprolifératifs regroupent principalement quatre maladies, classées selon l'atteinte préférentielle d'une lignée (tableau 6.1) :

- la leucémie myéloïde chronique (LMC), liée à une atteinte préférentielle de la lignée granuleuse neutrophile, aboutissant à une hyperleucocytose à polynucléaires avec myélémie ;
- la maladie de Vaquez, liée à une atteinte préférentielle de la lignée rouge ou érythroblastique, aboutissant à une augmentation de production des globules et donc de la concentration d'hémoglobine et du taux d'hématocrite, réalisant une polyglobulie ;

Tableau 6.1. Classification des syndromes myéloprolifératifs.
On distingue souvent la leucémie myéloïde chronique, dont l'anomalie génétique est connue depuis les années 1960, de la maladie de Vaquez, la thrombocytémie essentielle et la myélofibrose primitive qui sont appelées syndromes myéloprolifératifs non-LMC et souvent associés à une mutation de JAK2.

Syndromes myéloprolifératifs		Anomalie génétique
LMC (leucémie myéloïde chronique)		t(9 ; 22) conduisant à la fusion *BCR-ABL*
SMP non-LMC	Maladie de Vaquez	Mutation de *JAK2*
	Thrombocytémie essentielle	Mutation de *JAK2*, de *MPL* ou de *CALR*
	Myélofibrose primitive	Mutation de *JAK2*, de *MPL* ou de *CALR*

- la thrombocytémie essentielle liée à une atteinte préférentielle de la lignée mégacaryocytaire, aboutissant à une augmentation de production des plaquettes et donc à une hyperplaquettose (ou thrombocytose);
- la myélofibrose primitive, (anciennement appelée splénomégalie myéloïde), caractérisée par une fibrose médullaire associée à l'hyperproduction médullaire.

Il existe d'autres formes de syndromes myéloprolifératifs, très rares ou difficiles à classer, qui ne sont pas évoquées dans ce chapitre.

B. Une physiopathologie commune

Sur un plan physiopathologique, les syndromes myéloprolifératifs sont des maladies acquises et clonales touchant une cellule souche hématopoïétique, dans laquelle survient une anomalie génétique responsable de l'activation anormale de la signalisation intracellulaire. La conséquence est un signal spécifique induisant la prolifération d'une des lignées sanguines myéloïdes. La prolifération des cellules médullaires devient alors indépendante des facteurs de croissance hématopoïétiques.

Les cellules sanguines produites en excès sont morphologiquement normales, il n'y a pas de blocage de maturation contrairement aux leucémies aiguës.

Les anomalies oncogéniques des syndromes myéloprolifératifs sont connues : il s'agit le plus souvent de l'activation et de la dérégulation d'une protéine à activité tyrosine kinase, comme BCR-ABL dans la leucémie myéloïde chronique ou la mutation de JAK2 dans les syndromes myéloprolifératifs non-LMC.

C. Circonstances de diagnostic

Un syndrome myéloprolifératif est suspecté sur un hémogramme réalisé à titre systématique ou devant une complication, essentiellement thrombotique, ou après la découverte clinique d'une splénomégalie. Le diagnostic précis de chaque pathologie fait appel à une démarche différente selon les cas (*cf. infra*).

Les syndromes myéloprolifératifs sont des maladies touchant plutôt l'adulte dans la seconde moitié de la vie. Cependant, la thrombocytémie essentielle et la leucémie myéloïde chronique peuvent se voir chez l'adulte jeune et même, de façon très rare, chez l'enfant.

D. Évolution

Le risque commun initial des syndromes myéloprolifératifs est celui de thromboses veineuses et artérielles. Elles sont favorisées par l'augmentation de la viscosité sanguine due à la masse globulaire circulante augmentée dans les polyglobulies et les propriétés particulières d'adhésivité des plaquettes et des leucocytes dans tous les cas.

Le risque commun à moyen ou long terme est l'évolution vers une leucémie aiguë, généralement myéloblastique, de pronostic très sombre. La transformation est parfois précédée par une phase de myélodysplasie. La polyglobulie de Vaquez et la thrombocytémie essentielle peuvent évoluer vers une myélofibrose, alors dite secondaire.

Globalement, les syndromes myéloprolifératifs sont compatibles avec une survie prolongée, parfois en raison de progrès thérapeutiques majeurs comme pour la leucémie myéloïde chronique, ou parce que ce sont des maladies d'évolution lente.

La myélofibrose primitive est la forme clinique la plus grave mais aussi la plus rare des syndromes myéloprolifératifs classiques.

II. Leucémie myéloïde chronique

A. Définition

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un syndrome myéloprolifératif caractérisé par une anomalie oncogénique toujours présente, la translocation chromosomique t(9 ; 22) et/ou son équivalent moléculaire le gène de fusion *BCR-ABL*. La LMC se traduit sur l'hémogramme par une hyperleucocytose à polynucléaires principalement neutrophiles et par une myélémie équilibrée, souvent associées à une basophilie, une hyperplaquettose modérée et sur le plan clinique par une splénomégalie inconstante. Comme dans tous les syndromes myéloprolifératifs, il n'y a pas de blocage de maturation lors de la phase chronique.

B. Physiopathologie

La LMC est une maladie rare mais exemplaire des étapes successives des progrès scientifiques et thérapeutiques en hématologie.

La maladie est liée à la survenue dans une cellule souche hématopoïétique d'une anomalie génétique spécifique, acquise, une translocation réciproque et équilibrée touchant les chromosomes 9 et 22 : la t(9 ; 22) (figure 6.1). Le chromosome 22 est raccourci par l'échange de matériel (der22) et est historiquement appelé « chromosome de Philadelphie » car découvert par des chercheurs de cette ville en 1960.

La conséquence moléculaire de la t(9 ; 22) est la formation d'un gène et d'un transcrit de fusion entre les gènes *BCR* (situé sur le chromosome 22) et *ABL* (« Abelson », situé sur le chromosome 9).

Le gène *ABL* code une protéine à activité tyrosine kinase qui est alors délocalisée du noyau vers le cytoplasme et dont l'activité devient permanente par la fusion avec le gène *BCR*. On parle d'activation constitutive de la kinase, qui interagit avec de nombreuses voies de signalisation. Les conséquences cellulaires de l'activation de la protéine de fusion BCR-ABL sont une prolifération excessive des cellules de la lignée granuleuse, une diminution de l'apoptose et une perte de l'adhérence cellulaire, ce qui explique l'hyperleucocytose et la myélémie.

C. Circonstances du diagnostic

Il peut s'agir d'un hémogramme systématique (40 % des cas) ou, du bilan d'une splénomégalie, découverte devant des douleurs abdominales à type de pesanteur de l'hypochondre gauche, ou du bilan d'une goutte, d'une hyperuricémie. L'hémogramme pourra aussi avoir été prescrit pour asthénie ou altération de l'état général. Une manifestation thrombotique est rarement révélatrice (comme le classique priapisme chez l'homme, ou l'occlusion artérielle ou veineuse rétinienne).

La LMC peut survenir à tout âge, mais prédomine chez l'adulte avec un âge médian au diagnostic de 55 ans. Elle est un peu plus fréquente chez l'homme. Il existe des cas pédiatriques, très rares. La LMC est d'étiologie inconnue mais, dans 5 % des cas, elle est secondaire à une exposition au benzène (exposition chronique) ou aux radiations ionisantes (dans le cadre du traitement de cancers, par exemple).

D. Diagnostic positif

Le diagnostic de leucémie myéloïde chronique est simple dans la grande majorité des cas mais reste du ressort du spécialiste en hématologie.

L'examen clinique retrouve de façon non systématique une splénomégalie, modérée à volumineuse, le plus souvent isolée.

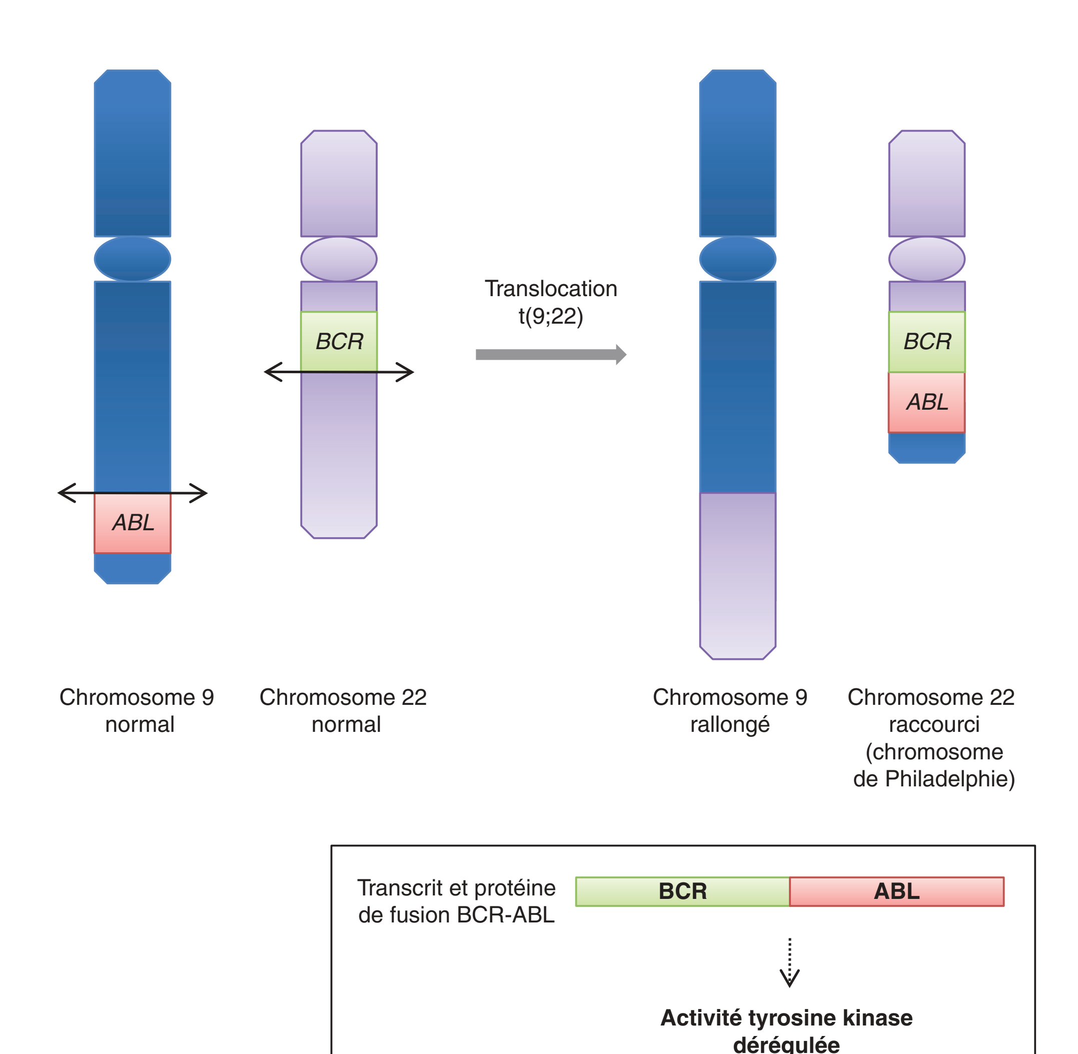


Fig. 6.1. **Translocation t(9;22) et formation du gène BCR-ABL.**

1. Hémogramme

L'hémogramme montre :

- une hyperleucocytose souvent considérable > 50 ou 100 giga/L, parfois beaucoup plus importante encore, constituée de polynucléaires neutrophiles, basophiles et éosinophiles accompagnée du passage sanguin de précurseurs granuleux, ou cellules granuleuses immatures, constituant une myélémie. La myélémie est équilibrée, c'est-à-dire constituée avant tout des cellules myéloïdes telles qu'elles maturent dans la moelle osseuse (promyélocytes, myélocytes, métamyélocytes). Un faible pourcentage de blastes circulants est possible mais il n'y a pas de hiatus leucémique. Le pourcentage de blastes circulants est un des paramètres entrant dans le calcul des scores pronostiques, le plus utilisé étant le score de Sokal.
- une hyperplaquettose en général modérée est fréquente ;
- une anémie normochrome normocytaire est possible mais inconstante.

La basophilie est un signe important devant faire évoquer une LMC surtout si la leucocytose est modérée. Il n'y a pas de syndrome inflammatoire.

2. Démarche diagnostique

Toute suspicion de LMC implique de rechercher un transcrit de fusion BCR-ABL dans le sang par des techniques de biologie moléculaire (« polymerase chain reaction » ou PCR)

Associée à un hémogramme évocateur, la détection de BCR-ABL suffit pour affirmer le diagnostic de LMC.

Le bilan médullaire est ensuite obligatoire, réalisé sous forme de myélogramme : il permettra de vérifier l'absence d'excès de blastes (de façon à affirmer la phase chronique de la maladie) et la réalisation d'un examen cytogénétique complet, à la recherche d'une part de la t(9 ; 22) mais aussi d'anomalies complexes ou additionnelles.

La biopsie médullaire n'est en règle pas nécessaire.

Un bilan métabolique sera également réalisé (uricémie, fonction hépatique, fonction rénale, LDH).

3. Formes cliniques

Rarement, une LMC peut se présenter à l'hémogramme comme une hyperplaquettose prédominante voire isolée ou une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles sans myélémie. La recherche de BCR-ABL permet le diagnostic si elle est positive. Le test est typiquement demandé en cas de thrombocytose primitive sans anomalies génétiques associée (JAK négative, CLAR négative, MPL négative).

E. Diagnostic différentiel

Il dépend de la présentation et ne se pose vraiment qu'avant la recherche de BCR-ABL.

Devant une hyperleucocytose modérée avec ou sans myélémie, les causes inflammatoires, infectieuses et iatrogènes doivent être recherchées par un interrogatoire avec examen clinique précis. Une régénération médullaire peut être évoquée selon le contexte clinique ainsi que l'administration thérapeutique de facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF).

Devant une hyperplaquettose prédominante, les thrombocytoses réactionnelles et la thrombocytémie essentielle seront évoquées.

Rarement, le problème d'une splénomégalie isolée se pose. L'hémogramme évocateur conduira à rechercher de BCR-ABL.

Devant une hyperleucocytose avec myélémie déséquilibrée, c'est-à-dire constituée d'un excès de cellules immatures (blastes) par rapport aux cellules matures, éventuellement associée à la présence d'éléments érythroblastique circulants (érythromyélémie), le spécialiste évoquera un autre syndrome myéloprolifératif comme une myélofibrose primitive ou un syndrome atypique devant la négativité de la recherche de BCR-ABL.

F. Complications et pronostic

Les complications même en cas d'hyperleucocytose majeure sont rares : il peut s'agir d'une crise de goutte liée à l'hyperuricémie fréquente au diagnostic ou, rarement, de thromboses.

L'évolution « naturelle » de la maladie (figure 6.2) est stéréotypée et dominée par le risque de transformation aiguë :

- la LMC débute par une phase chronique, qui dure en moyenne cinq ans ; la majorité des patients est en phase chronique lors du diagnostic. Cette évolution doit être connue mais elle est maintenant devenue très exceptionnelle du fait des traitements par inhibiteurs de tyrosine kinase (ITKs) ;

Evolution de la LMC

Avant les traitements ciblés (inhibiteurs de tyrosine kinase (ITKs))

Avant 2000

PC 3–5 ans | **PA** 1 an | **TA** < 6 mois

Depuis les traitements par ITKs, chef de file : imatinib

Après 2000

Phase chronique | **et réponse moléculaire**

Fig. 6.2. Évolution naturelle de la leucémie myéloïde chronique.
L'évolution spontanée, ou « histoire naturelle », de la maladie est stéréotypée et était fatale en quelques années, malgré les traitements myélosuppresseurs classiques, avant la découverte des médicaments ciblés. Aujourd'hui, grâce aux progrès thérapeutiques, la survie des patients atteints de LMC rejoint celle de la population générale.

- une phase d'accélération suit la phase chronique :
  - plus inconstante, elle dure de douze à dix-huit mois et précède la phase de transformation aiguë ;
  - cliniquement : un amaigrissement, une fièvre sans infection, des douleurs osseuses, des sueurs nocturnes, une augmentation du volume de la rate ;
  - une basophilie, des blastes sanguins qui réapparaissent, une thrombopénie < 100 giga/l, sont des signes évocateurs d'évolution sur l'hémogramme ;
- la phase de transformation aiguë, ou phase blastique, correspond à une évolution en leucémie aiguë de la leucémie chronique. Il s'agit de formes myéloblastiques de leucémie aiguë dans deux tiers des cas et de formes lymphoblastiques B dans un tiers des cas. Ces évolutions de la maladie sont de pronostic très défavorable.

Le diagnostic de LMC est parfois (5 à 10 % des cas) posé au stade de phase accélérée ou même de phase blastique. Ce sont donc des situations rares mais de mauvais pronostic. Le diagnostic est fait grâce à l'hémogramme et au myélogramme qui montrent un taux de blastes > 15–29 % (phase accélérée) ou > 30 % (phase blastique myéloïde).

G. Principes du traitement

1. Inhibiteurs de BCR-ABL

Le traitement de la leucémie myéloïde chronique a été révolutionné par la découverte et la mise sur le marché de médicaments ciblés de type inhibiteurs de tyrosine kinase (ITKs) capables de bloquer l'activité kinase d'ABL au début des années 2000 (les ITKs agissent en empêchant l'ATP de se fixer au domaine kinase). Ces médicaments, administrés par voie orale, ont supplanté tous les autres traitements myélosuppresseurs autrefois utilisés ainsi que l'allogreffe de cellules souches allogéniques.

Le premier d'entre eux, l'imatinibest toujours largement utilisé en première ligne, à la dose initiale de 400 mg par jour *per os*.

Les ITK de deuxième génération (dasatinib, nilotinib, bosutinib) sont apparus par la suite. Encore plus puissants, ils sont utilisés en cas d'échec de l'imatinib ou d'intolérance et commencent à être utilisés en première intention mais présentent parfois des effets secondaires graves. Un inhibiteur de troisième génération, le ponatinib est surtout réservé aux patients résistants aux traitements précédents.

On sait depuis peu que ces médicaments peuvent, après quelques années de traitement et chez certains patients en très bonne réponse, être arrêtés sans rechute de la maladie. Il est trop tôt pour savoir si ces patients sont potentiellement guéris de leur LMC mais cet objectif, hors d'atteinte autrefois, est aujourd'hui crédible.

2. Surveillance et suivi de la maladie

La LMC est un modèle de suivi hématologique. La surveillance des patients doit être régulière. Elle associe :

- un examen clinique, avec palpation splénique ;
- une surveillance de l'hémogramme, fréquent au début, pour suivre la diminution puis la disparition de la leucocytose, de la myélémie et des autres anomalies présentes au diagnostic, jusqu'à normalisation complète (réponse hématologique complète) ;
- une surveillance cytogénétique, imposant un caryotype sur moelle tous les six mois, jusqu'à ce que la t(9 ; 22) soit indétectable (réponse cytogénétique complète) ;
- une surveillance moléculaire de la décroissance du taux de transcrit BCR-ABL, réalisée sur un prélèvement sanguin trimestriel puis semestriel. Cette surveillance est en principe poursuivie à vie, même lorsque le taux sera indétectable (réponse moléculaire).

Un des enjeux des nouveaux médicaments ciblés oraux est de convaincre le patient de la nécessité d'une observance parfaite, obligatoire pour l'obtention d'une très bonne réponse clinique et biologique.

3. Allogreffe de cellules souches ou de moelle osseuse

L'allogreffe de moelle osseuse ou de cellules souches, n'est presque plus utilisée depuis l'ère des traitements ciblés par ITK. Elle garde quelques indications en cas de transformation aiguë, de résistance aux médicaments ciblés ou chez les enfants.

Points clés

- La LMC est un syndrome myéloprolifératif de présentation et d'évolution très homogène, dont l'histoire naturelle était autrefois très grave.
- Le diagnostic de LMC est facile grâce à l'existence de la translocation équilibrée réciproque t(9 ; 22) détectable par des techniques cytogénétique ou moléculaire.
- Le pronostic de cette maladie a été révolutionné depuis les années 2000 grâce à la découverte des médicaments ciblés à activité anti-tyrosine kinase (ITK).

III. Polyglobulie primitive

A. Définition

La maladie de Vaquez est un syndrome myéloprolifératif prédominant sur la lignée rouge (ou lignée érythroblastique) et se traduisant cliniquement et biologiquement par une polyglobulie – ou érythrocytose, se traduisant cliniquement et biologiquement par une polyglobuline ou érythrocytose, parfois également accompagnée d'une hyperplaquettose, d'une hyperleucocytose et d'une splénomégalie. Sur un plan génétique, ce syndrome myéloprolifératif est presque toujours associé à une mutation de la protéine tyrosine kinase JAK2.

L'évolution de la maladie de Vaquez est marquée à court terme par un risque de thromboses et à long terme par un risque de transformation en myélofibrose, voire en myélodysplasie ou leucémie aiguë.

B. Physiopathologie

La maladie de Vaquez est une polyglobulie primitive, c'est-à-dire que ce sont les cellules de la moelle osseuse qui sont malades et à l'origine d'une production augmentée de globules rouges sans stimulation « extérieure » contrairement aux polyglobulies secondaires. Comme tous les syndromes myéloprolifératifs, il s'agit d'une hémopathie maligne clonale touchant la cellule souche hématopoïétique. On trouve dans la moelle osseuse une hyperplasie myéloïde globale prédominant sur la lignée érythroblastique. Les progéniteurs hématopoïétiques se caractérisent par une autonomie de croissance vis-à-vis de l'érythropoïétine (EPO). Cela se traduit par la formation de colonies érythroblastiques *in vitro* même lorsque les cellules hématopoïétiques sont cultivées dans un milieu sans EPO. On parle de pousse autonome, ou de colonies endogènes.

Ces anomalies de prolifération cellulaire sont liées à l'existence d'une mutation du gène codant la protéine tyrosine kinase JAK2, la mutation JAK2 V617F (figure 6.3). La protéine JAK2 mutée possède une activité tyrosine kinase constitutive responsable du développement de la maladie. Contrairement à la LMC, il n'y a pas d'anomalie cytogénétique spécifique dans la maladie de Vaquez et le caryotype est en général normal.

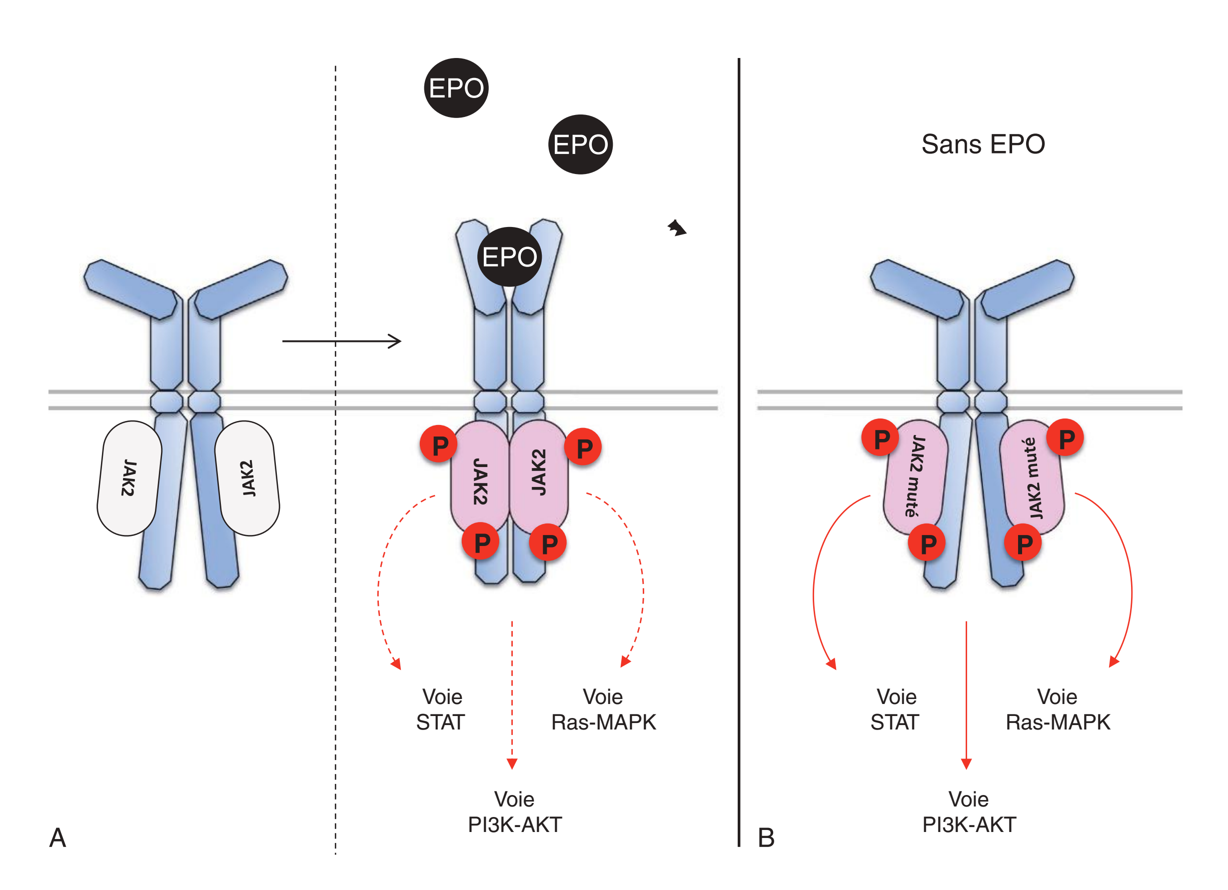


Fig. 6.3. Effet de la mutation activatrice V617F sur la protéine JAK2.

A. La protéine JAK2 normale est associée au récepteur de l'érythropoïétine (EPO). Après la fixation de l'EPO sur la portion extracellulaire du récepteur, les changements de conformation spatiale du récepteur active JAK2. Cet événement est le point de départ des voies de signalisation intracellulaire finement régulées de réponse à l'EPO.
B. La forme mutée de JAK2 (V617F), constitutivement activée, est capable d'activer la signalisation cellulaire même en l'absence de facteur de croissance : les cellules exprimant cette protéine mutée deviennent capables de proliférer sans EPO.
Les « P » cerclés de rouge symbolisent les tyrosines phosphorylées par l'activité tyrosine kinase de JAK2.

C. Circonstances du diagnostic

Survenant généralement après 50 ans, la maladie de Vaquez est un peu plus fréquente chez l'homme.

Les circonstances de découverte sont :

- le plus souvent un hémogramme pratiqué lors d'un bilan ;
- une érythrose apparue progressivement, cutanéomuqueuse, plus visible au niveau du visage et des mains ;
- des signes cliniques en rapport avec l'hyperviscosité : signes vasculaires (thrombose veineuse ou artérielle) ou neurosensoriels (céphalées, vertiges, troubles visuels, paresthésies) ;
- un signe lié au syndrome myéloprolifératif, principalement prurit à l'eau (prurit aquagénique), très évocateur, ou une splénomégalie.

D. Diagnostic positif

1. Hémogramme

L'hémogramme montre une augmentation parallèle de l'hémoglobine et de l'hématocrite. Les chiffres à partir desquels on peut suspecter une polyglobulie sont :

- homme : hémoglobine > 16,5 g/dl ;
- femme : hémoglobine > 16,0 g/dl.

L'hématocrite est souvent utilisé pour parler de polyglobulie car il est un reflet plus fidèle de l'augmentation de la masse globulaire. Par définition, la mesure de la masse sanguine est augmentée : on parle de polyglobulie vraie lorsque le volume globulaire total est supérieur de 25 % à la valeur normale (*cf. infra*).

Il existe dans deux tiers des cas une hyperleucocytose modérée avec polynucléose neutrophile et une hyperplaquettose.

La vitesse de sédimentation (VS) est faussement nulle ou très basse du fait du grand excès de globules rouges.

2. Démarche diagnostique

Devant un hémogramme évoquant une polyglobulie, on recherchera à l'examen clinique, avant de pratiquer des examens complémentaires, des signes en faveur d'une hémoconcentration (déshydratation, prise de diurétiques), puis des signes en faveur d'une étiologie pour une polyglobulie secondaire : signes d'hypoxie (insuffisance respiratoire, anomalie cardiaque) ou signes évocateurs d'une tumeur sécrétant de l'érythropoïétine (tumeur du rein, tumeur du cervelet).

Dans la maladie de Vaquez, l'examen clinique pourra montrer une splénomégalie, une érythrose, des signes d'hyperviscosité, de prurit, ou liés à une complication thrombotique inaugurale (phlébite, AIT, AVC).

La démarche repose aujourd'hui prioritairement sur la présence ou non d'une mutation du gène *JAK2*, facilement détectée à partir des cellules sanguines.

Mutation *JAK2* présente

La mutation *JAK2* est présente dans plus de 95 % des maladies de Vaquez. C'est donc un marqueur biologique majeur pour le diagnostic.

Cette mutation est cependant retrouvée aussi dans les autres syndromes myéloprolifératifs hors LMC (*cf.* Diagnostic différentiel), ce qui a conduit à une classification diagnostique des syndromes myéloprolifératifs comportant des critères majeurs et mineurs, établie par l'OMS en 2016.

Critères diagnostiques de maladie de Vaquez (classification OMS 2016)

- Trois critères majeurs :
  - hémoglobine supérieure à 16,5 g/dl (homme) ou 16,0 g/dl (femme) à l'hémogramme, ou Ht > 49 % chez l'homme, > 48 % chez la femme, ou augmentation de la masse sanguine (ce 1er critère est obligatoire) ;
  - mise en évidence à la biopsie médullaire d'une hypercellularité touchant les trois lignées (panmyélose) avec prolifération mégacaryocytaire pléomorphe ;
  - présence de la mutation V617F de *JAK2* ou d'une mutation de l'exon 12 de *JAK2*.
- Un seul critère mineur :
  - concentration sanguine d'érythropoïétine (EPO) basse.
- Le diagnostic de maladie de Vaquez est acquis lorsqu'on a :
  - les trois critères majeurs ;
  - ou les deux premiers critères majeurs et le critère mineur.

Devant une polyglobulie affirmée par l'hémogramme ou la masse sanguine, la réalisation des examens permettant l'obtention des critères diagnostiques peut être programmée dans l'ordre suivant, *du plus simple au plus invasif* :

- recherche de la mutation JAK2 sur un prélèvement sanguin
- dosage de l'EPO sérique (réalisé avant toute saignée) ;
- biopsie ostéomédullaire à la recherche d'une hyperplasie des trois lignées myéloïdes et d'une éventuelle myélofibrose.

Mutation *JAK2* absente

Dans cette situation, le plus probable est que le diagnostic de maladie de Vaquez doit être écarté (une mutation de *JAK*2 étant présente dans plus de 95 % des cas de maladie de Vaquez).

La démarche diagnostique relève alors du spécialiste, et comporte alors les étapes suivantes, cliniques et biologiques, souvent intriquées dans le temps :

- affirmation de la polyglobulie vraie par une détermination isotopique du volume globulaire, sauf si Hb / Ht très élevés ;
- recherche approfondie d'une étiologie de polyglobulie secondaire ;
- recherche des critères en faveur d'une maladie de Vaquez *JAK2*-négative par la réalisation d'autres examens spécialisés (cultures de progéniteurs érythroblastiques, caryotype, recherche d'autres mutations rarissimes).

Détermination isotopique du volume globulaire, ou masse sanguine

La maladie de Vaquez est une polyglobulie vraie (par opposition aux fausses polyglobulies, *cf.* Diagnostic différentiel) : l'examen qui permet de l'affirmer est la détermination isotopique de la masse globulaire. Cet examen n'est pas nécessaire en cas d'hématocrite supérieur à 60 % chez un homme ou supérieur à 56 % chez une femme, ou d'hémoglobine supérieure à 18,5 g/dl chez un homme ou supérieur à 16,5 g/dl chez une femme. En pratique cet examen est de moins en moins pratiqué et réservé à des cas difficiles.

La mesure de la masse sanguine est réalisée par les services de médecine nucléaire par une technique de dilution isotopique d'hématies autologues marquées au chrome 51 ou au technétium 99. Une polyglobulie vraie est définie par un volume globulaire supérieur à 125 % du volume théorique (abaques selon poids, taille et sexe).

Recherche d'une cause de polyglobulie secondaire (cf. Diagnostic différentiel)

Les deux examens majeurs à pratiquer pour rechercher une étiologie de polyglobulie secondaire sont :

- l'imagerie abdominale et pelvienne, en général une échographie, à la recherche d'une tumeur rénale, hépatique ou gynécologique, avec mesure de la rate (recherche d'une splénomégalie) ;
- les gaz du sang artériels ou, au minimum, une mesure de la saturation artérielle périphérique (oxymétrie de pouls).

La concentration d'érythropoïétine (EPO) sérique est en principe élevée dans les polyglobulies secondaires, mais il existe des zones de recouvrement rendant l'interprétation parfois difficile.

Recherche d'éléments cliniques et biologiques en faveur d'une maladie de Vaquez

- Absence de signes en faveur d'une polyglobulie secondaire.
- Prurit à l'eau.
- Splénomégalie.
- Hyperleucocytose.
- Thrombocytose.

On peut aussi réaliser des cultures des progéniteurs érythroblastiques *in vitro* : à partir des cellules sanguines ou médullaires, on recherche une « pousse spontanée », c'est-à-dire l'obtention de colonies érythroblastiques sans adjonction d'érythropoïétine. Cet examen très spécialisé tend néanmoins à être abandonné au profit des tests moléculaires.

E. Diagnostic différentiel

1. Absence de polyglobulie ou « fausse » polyglobulie

Dans certaines situations cliniques, l'hémoglobine et l'hématocrite sont augmentés mais il n'y a pas de polyglobulie.

Hémoconcentrations

Il existe une augmentation parallèle de l'hémoglobine, de l'hématocrite et du nombre d'hématies. Les hémoconcentrations correspondent à des tableaux cliniques particuliers et généralement évidents : grande déshydratation, brûlures étendues, prise de diurétiques, réanimation.

État de pléthore, ou syndrome de Gaisbock

Il correspond souvent à des hommes jeunes, sédentaires, présentant une surcharge pondérale et autres facteurs de risque vasculaire associés. La mesure de la masse globulaire est normale.

Syndromes thalassémiques hétérozygotes

À l'hémogramme, il existe une augmentation isolée du nombre d'hématies, mais elle est particulière, associée à une microcytose des hématies (VGM diminué) et à un hématocrite et une hémoglobine non augmentés. Le bilan martial est normal et le diagnostic repose sur l'origine géographique, l'enquête familiale et l'électrophorèse de l'hémoglobine.

Ce tableau ne doit pas être confondu avec celui d'une maladie de Vaquez associée à une carence martiale (par exemple par hémorragies gastriques occultes, fréquentes dans cette maladie) : on retrouve alors également une microcytose sans anémie, mais le bilan martial révèle la carence en fer.

Ne pas tenir compte du chiffre de globules rouges sur l'hémogramme permet d'éviter de nombreuses erreurs d'interprétation !

2. Il y a bien une polyglobulie ou vraies polyglobulies

Polyglobulies secondaires

Le principal diagnostic à évoquer est une polyglobulie secondaire. Les polyglobulies secondaires ont en commun :

- par définition, une augmentation de la masse globulaire ;
- une absence de mutation de *JAK2* ;
- une érythropoïétine (EPO) sérique non diminuée ou même élevée ;
- une absence de pousse spontanée des progéniteurs érythroblastiques ;
- la disparition de la polyglobulie après le traitement de la cause.

Il s'agit de causes hypoxiques ou tumorales : certaines tumeurs rénales ou hépatiques peuvent entraîner une sécrétion inappropriée d'érythropoïétine. On ne fera pas de biopsie médullaire en cas de suspicion de polyglobulie secondaire, et il faudra toujours prendre un avis spécialisé si la situation est complexe.

Hypoxies

Il s'agit de toutes les hypoxémies prolongées et importantes quelle que soit leur cause. Elles sont dominées par les insuffisances respiratoires chroniques, mais on peut citer aussi le syndrome d'apnées du sommeil, les polyglobulies d'altitude, les shunts artérioveineux, les cardiopathies cyanogènes, un tabagisme important ou les hémoglobines hyperaffines pour l'oxygène.

Tumeurs

- Rein : cancer surtout, avec peu de signes cliniques, d'où l'importance de l'imagerie abdominale
- Foie : surtout le cancer secondaire du foie sur cirrhose, parfois des tumeurs bénignes.
- Fibrome utérin et autres tumeurs utérines ou ovariennes.
- Hémangioblastome du cervelet : exceptionnel, avec signes cliniques d'hypertension intracrânienne et syndrome cérébelleux.

Polyglobulies constitutionnelles

De façon exceptionnelle, il peut s'agir de polyglobulies congénitales parfois héréditaires liées à des mutations du gène du récepteur de l'EPO ou des gènes impliqués dans la réponse à l'hypoxie et les hémoglobines hyperaffines pour l'oxygène déjà citées.

Il convient de ne pas réaliser de biopsie médullaire (examen invasif) en cas de suspicion de polyglobulie secondaire. Néanmoins le diagnostic différentiel est parfois délicat et relève du spécialiste.

3. Autres syndromes myéloprolifératifs

La mutation V617F de *JAK2* est retrouvée dans les autres syndromes myéloprolifératifs non-LMC : thrombocytémie essentielle et myélofibrose primitive (splénomégalie myéloïde). Dans ces deux maladies, la mutation est retrouvée dans environ 50 % des cas, mais il n'y a pas de polyglobulie associée.

F. Complications et pronostic

La maladie de Vaquez entraîne une polyglobulie dont le risque majeur à court et moyen terme est vasculaire avec des thromboses et plus rarement des hémorragies. Les risques à long terme sont hématologiques avec la transformation en leucémie aiguë ou en myélofibrose.

1. Thromboses veineuses et artérielles

Ce sont les principales complications à redouter au diagnostic et tout au long de l'évolution de cette maladie chronique et la première cause de mortalité et morbidité. Artérielles ou veineuses, elles sont liées à l'hyperviscosité engendrée par la polyglobulie, à l'hypervolémie, à l'hyperplaquettose, mais aussi à des anomalies intrinsèquement liées au syndrome myéloprolifératif.

La prévention des événements thrombotiques est un des objectifs majeurs du traitement (*cf.* Principes du traitement).

2. Hémorragies

À l'inverse des thromboses, il existe un risque hémorragique dans la maladie de Vaquez, surtout en cas de thrombocytose importante associée et favorisé par l'usage d'antiagrégants plaquettaires.

Des hémorragies digestives à bas bruit sont classiques et peuvent entraîner une carence martiale masquant la polyglobulie, rendant parfois le diagnostic initial un peu difficile.

3. Complications à long terme

Elles sont communes à tous les syndromes myéloprolifératifs : risque de transformation en myélofibrose secondaire ou en leucémie aiguë myéloblastique. Dans la maladie de Vaquez, ces transformations surviennent en règle après une ou deux décennies d'évolution et ne touchent pas la majorité des patients. La transformation peut être précédée par une phase de myélodysplasie. Les rôles respectifs de l'évolution naturelle de la maladie et des traitements utilisés ne sont pas clairs.

4. Pronostic

L'évolution de la maladie de Vaquez est grevée d'une morbi-mortalité secondaire aux complications thrombo-hémorragiques et aux évolutions phénotypiques. La survie médiane est de l'ordre de 75 % à 15 ans. Les patients atteints de maladie de Vaquez ont globalement une survie diminuée par rapport à la population générale, contrairement aux patients atteints de thrombocytémie essentielle.

G. Principes du traitement

Le but principal du traitement initial est la prévention des accidents thromboemboliques. Elle sera assurée en maintenant l'hématocrite au-dessous de 45 %, en traitant l'hyperplaquettose, et grâce à un traitement antiagrégant ou anticoagulant en cas de premier épisode veineux.

La lutte contre les facteurs classiques de risque vasculaire (obésité, tabac, HTA, sédentarité) est primordiale et fait partie de la prise en charge de la maladie de Vaquez.

La présence au diagnostic d'un hématocrite > 60 % ou de signes cliniques d'hyperviscosité est une urgence médicale.

Le choix et la mise en route d'un traitement spécifique de la maladie seront effectués par un spécialiste en hématologie. Le traitement médical ne sera pas curateur et le médecin généraliste sera impliqué dans la surveillance au long cours de cette maladie chronique.

1. Saignées

Les saignées constituent le traitement d'urgence des malades symptomatiques et le premier traitement de tous les patients. Il n'y a pas de contre-indication et elles peuvent être réalisées en urgence dans n'importe quelle structure de soins. Elles doivent être prudentes chez le sujet âgé (tolérance hémodynamique).

Elles ont une action immédiate sur le risque vasculaire en diminuant le volume sanguin total. On peut également proposer des saignées en traitement de fond ; elles induisent alors une carence martiale qu'il conviendra de respecter (prévenir le patient et le médecin référent) et, de cette façon, freinent l'érythropoïèse.

Les saignées répétées favorisent la survenue ou l'aggravation d'une hyperplaquettose (à cause de la carence en fer qu'elles induisent), qui peut en soi justifier la mise en route d'un traitement cytoréducteur. Cela explique qu'elles ne peuvent pas, le plus souvent, être le seul traitement au long cours.

Chaque saignée est réalisée par ponction veineuse d'environ 300 à 400 ml de sang et sera répétée deux à trois fois par semaine en traitement d'attaque jusqu'à obtention d'un hématocrite inférieur à 45 %, puis tous les un à trois mois en fonction de l'hématocrite.

2. Aspirine et anticoagulants

L'aspirine à dose anti-agrégante plaquettaire (100 mg par jour) a montré son efficacité dans la prévention des thromboses dans la maladie de Vaquez et doit donc être systématiquement prescrite en association avec les saignées ou les traitements myélosuppresseurs, sauf contre-indication absolue. Les anticoagulants seront utilisés en cas de thrombose veineuse.

3. Myélosuppresseurs

Si les saignées sont utiles chez tous les patients au début de la prise en charge, *un traitement myélosuppresseur doit être prescrit chez les patients de plus de 60 ans et/ou ayant un antécédent de thrombose* (patients dits de « haut risque »). Ils sont également utiles chez les patients ne tolérant pas les saignées au long cours ou développant une thrombocytose importante au cours du temps. Ils sont très efficaces mais posent, pour certains, le problème de leur potentiel leucémogène à long terme.

Hydroxyurée ou hydroxycarbamide (Hydrea®)

C'est le médicament le plus utilisé et qui a l'AMM dans cette indication : gélules de 500 mg, deux à quatre gélules par jour en traitement d'attaque avec un contrôle hebdomadaire de l'hémogramme au début ; puis posologie selon les résultats de l'hémogramme (un contrôle mensuel de la NFS). Ce médicament entraîne une macrocytose sans conséquence particulière. Ses principaux effets indésirables sont cutanés (sécheresse cutanée, ulcères de jambe ; l'hydroxyurée favorise le développement de tumeurs cutanées).

Ruxolitinib (Jakavi®)

Le ruxolitinib est un inhibiteur de kinase qui cible JAK1 et JAK2. Initialement utilisé en cas d'évolution en myélofibrose secondaire, ce médicament a récemment obtenu une AMM en deuxième ligne dans le traitement de la maladie de Vaquez.

Pipobroman (Vercyte®)

C'est une alternative à l'hydroxyurée : comprimés à 25 mg, même type de traitement et de surveillance qu'avec l'Hydréa®. Ce médicament a un potentiel leucémogène plus important que l'hydroxyurée et doit être réservé en deuxième intention et chez les patients les plus âgés.

Phosphore 32

Ce médicament, très efficace mais hautement leucémogène, n'est plus utilisé en France.

Autres médicaments

L'interféron alpha a montré son efficacité mais n'a pas d'AMM dans cette indication. Il sera plus volontiers prescrit chez les sujets jeunes et les femmes enceintes, par un médecin spécialisé.

Points clés

- La maladie de Vaquez est une polyglobulie vraie : la quantité totale de globules rouges (volume globulaire total) de l'organisme dépasse 125 % de la valeur normale.
- C'est une polyglobulie primitive : elle est due à une transformation néoplasique de la cellule souche hématopoïétique suite à une mutation de JAK2.
- On peut évoquer une maladie de Vaquez à l'hémogramme quand l'hémoglobine sanguine dépasse 16,5 g/dl chez l'homme et 16,0 g/dl chez la femme, ou un hématocrite élevé.
- La mutation du gène *JAK2* est présente dans presque tous les cas (> 95 %) de maladie de Vaquez, mais n'est pas spécifique de la maladie.
- L'érythropoïétine sérique est basse.
- La maladie de Vaquez est définie selon l'OMS par des critères diagnostiques majeurs et mineurs.
- On élimine la majorité des polyglobulies secondaires avec un examen clinique, une échographie abdominale, la mesure des gaz du sang artériel, et le dosage d'érythropoïétine.
- Les thromboses constituent la principale complication à redouter tout au long de la vie.
- L'évolution en leucémie aiguë ou l'évolution en myélofibrose secondaire sont deux complications tardives, et de mauvais pronostic, observées en général après dix à vingt ans d'évolution.
- Les saignées sont le premier traitement à mettre en place, en association à l'aspirine à dose anti-agrégante.
- Un traitement myélosuppresseur doit être débuté chez les patients de plus de 60 ans et/ou ayant un antécédent de thrombose.

IV. Thrombocytémie essentielle

A. Définition

La thrombocytémie primitive, plus souvent appelée thrombocytémie essentielle, est un syndrome myéloprolifératif prédominant sur la lignée mégacaryocytaire et caractérisé par une thrombocytose (ou hyperplaquettose – ces deux mots sont synonymes) au premier plan.

C'est le moins grave des syndromes myéloprolifératifs avec, notamment, une espérance de vie proche de la normale si la maladie est bien contrôlée.

B. Physiopathologie

Environ la moitié des cas de thrombocytémie essentielle sont liés à la même mutation de *JAK2* que celle trouvée dans la polyglobulie de Vaquez. La protéine tyrosine kinase JAK2 est en effet également impliquée dans la signalisation du récepteur de la thrombopoïétine et donc dans la production de plaquettes.

Récemment, des mutations du gène *CALR* codant pour la calréticuline ont été découvertes dans les cas non mutés pour *JAK2.* Le rôle de cette protéine dans la physiopathologie de la thrombocytémie essentielle n'est pas encore complètement connu mais elle interagit avec les protéines de signalisation et en particulier avec le récepteur de la thrombopoïétine (MPL). La thrombocytémie essentielle est aussi parfois liée à des mutations touchant directement le récepteur de la thrombopoïétine (MPL). Il n'y a pas d'anomalie cytogénétique spécifique de la thrombocytémie essentielle et le caryotype médullaire est le plus souvent normal.

C. Circonstances du diagnostic

Il s'agit le plus souvent d'un hémogramme réalisé à titre systématique qui révèle une hyperplaquettose (ou thrombocytose) asymptomatique.

Parfois, des signes vasculaires conduisent au diagnostic. Ces signes peuvent être :

- des érythromélalgies : très évocatrices, ce sont des douleurs des extrémités très intenses, à type de brûlure, associées à une rougeur de la peau. Elles sont dues à des occlusions de la microcirculation artérielle et disparaissent immédiatement après la prise d'aspirine ;
- des thromboses artérielles (cérébrales, coronaires, des membres) ;
- des thromboses veineuses ;
- rarement, un syndrome hémorragique.

L'examen clinique peut trouver une discrète splénomégalie.

D. Diagnostic positif

1. Hémogramme

L'hémogramme montre :

- une thrombocytose > 450 giga/l, le plus souvent isolée, parfois très importante (jusque 2 000 ou même 3 000 giga/l) ;
- éventuellement une discrète hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles sans myélémie ;
- des chiffres d'hémoglobine et d'hématocrite normaux.

2. Démarche diagnostique

La première chose est de s'assurer de la nature chronique de la thrombocytose par la répétition de l'hémogramme (ou en demandant au patient ses hémogrammes antérieurs), puis de rechercher une cause simple de thrombocytose réactionnelle, comme un syndrome inflammatoire ou une carence martiale (*cf.* Diagnostic différentiel).

Ensuite seront recherchées sur un prélèvement sanguin les mutations de *JAK2* (positives dans 50 à 60 % des cas) et de *CALR* (positive dans 25 % des cas environ). En dernier lieu on peut chercher des mutations de MPL (rares).

Critères diagnostiques de la thrombocytémie essentielle (OMS 2016)

Le diagnostic de TE requiert les quatre critères majeurs ou les trois premiers critères majeurs et le critère mineur.

Critères majeurs

- Plaquettes > 450 × 10^9/L.
- Biopsie médullaire avec prolifération prédominante de la lignée mégacaryocytaire (mégacaryocytes matures) sans augmentation des lignées granuleuse et érythroblastique. Très rarement augmentation minime de la réticulinique.
- Absence des critères diagnostiques de LMC *BCR-ABL1+* ; PV, MFP, syndrome myélodysplasique ou autre néoplasie myéloïde.
- Mutation des gènes *JAK2*, *CALR* ou *MPL.*

Critère mineur

- Présence d'un marqueur de clonalité ou absence d'étiologie de thrombocytose réactionnelle

E. Diagnostic différentiel

Malgré l'arrivée des marqueurs moléculaires (*JAK2*, *CALR*), la thrombocytémie essentielle est encore parfois un diagnostic d'élimination : la principale question est de faire la différence avec une hyperplaquettose secondaire.

1. Thrombocytoses secondaires ou réactionnelles

Les thrombocytoses aiguës passagères seront facilement éliminées par le contexte clinique particulier : régénération médullaire, post-chirurgie, sortie d'aplasie.

Les thrombocytoses secondaires chroniques dépassent rarement 800 giga/l. Les deux étiologies principales sont la carence martiale et un syndrome inflammatoire chronique. On recherchera donc cliniquement et biologiquement :

- pour la carence en fer : des circonstances favorisantes, une anémie microcytaire, une microcytose isolée ;
- pour le syndrome inflammatoire : des antécédents cliniques de maladie inflammatoire, un contexte infectieux, un cancer, une VS, une CRP augmentée.

Enfin, ne pas oublier que la splénectomie entraîne une thrombocytose chronique modérée, accompagnée de la présence de corps de Jolly sur le frottis sanguin.

2. Autres syndromes myéloprolifératifs

Très rarement, la leucémie myéloïde chronique (LMC) peut se révéler par une thrombocytose franche au premier plan, accompagnée d'une hyperleucocytose et d'une myélémie modérées qui peuvent même être exceptionnellement absentes. La recherche du transcrit BCR-ABL fera la différence.

La maladie de Vaquez peut également se révéler par une thrombocytose prédominante, par exemple en cas d'hémorragie digestive associée induisant une carence martiale ou dans certaines formes particulières de thromboses (thromboses splanchniques et syndromes de Budd-Chiari). Le diagnostic repose alors sur la révélation de la polyglobulie après correction de la carence martiale ou la mesure de la masse sanguine isotopique.

La myélofibrose primitive (anciennement nommée splénomégalie myéloïde) est le plus rare des syndromes myéloprolifératifs. Elle peut se présenter sur l'hémogramme dans sa forme débutante par un tableau proche de celui d'une thrombocytémie essentielle. Les mutations de *JAK2*, de *CALR* ou de MPL, sont présentes également. Néanmoins, il y a en règle une érythromyélémie sur le frottis (érythroblastes circulants et myélémie) et une splénomégalie franche est fréquente. L'examen utile pour faire le diagnostic différentiel est la biopsie ostéomédullaire qui mettra en évidence la fibrose médullaire.

Le diagnostic différentiel entre les différents syndromes myéloprolifératifs n'est pas toujours facile et requiert une expertise clinique et biologique spécialisée.

3. Syndromes myélodysplasiques

Certaines formes de syndromes myélodysplasiques s'accompagnent de thrombocytose. L'analyse cytologique sanguine et médullaire couplée à une analyse cytogénétique (caryotype médullaire) fera la différence.

F. Complications et pronostic

1. Thromboses veineuses et artérielles

Le principal risque initial et qui persiste à court et moyen terme est thrombotique. Les thromboses sont à redouter tout au long de l'évolution. Artérielles ou veineuses, elles sont liées à l'hyperplaquettose, mais pas seulement, car le risque existe même avec un nombre de plaquettes modérément augmenté et persiste même après correction de ce nombre sous traitement. Les plaquettes et autres cellules sanguines (notamment les leucocytes) présentent également des anomalies qualitatives intrinsèquement liées au syndrome myéloprolifératif qui favorisent les thromboses.

Dans la thrombocytémie essentielle comme dans la maladie de Vaquez, la prévention des événements thrombotiques est un des objectifs majeurs du traitement.

2. Hémorragies

Il existe aussi un risque hémorragique, lié à une thrombopathie (défaut des fonctions plaquettaires) ou à un syndrome de Willebrand acquis associé. Ce risque est plus important en cas de thrombocytose extrême (supérieure à 1 500 giga/l) et majoré par la prescription d'antiagrégants plaquettaires. Les gestes invasifs (biopsie, chirurgie, actes dentaires) doivent être réalisés avec précaution, en prenant en compte ce risque hémorragique, tant que les plaquettes sont élevées.

3. Complications à long terme

Le risque à long terme est la transformation hématologique en leucémie aiguë ou en myélofibrose, comme dans les autres syndromes myéloprolifératifs ; mais la thrombocytémie essentielle est la forme la moins grave et ce risque est inférieur aux autres syndromes myéloprolifératifs. La transformation surviendra chez une minorité de patients, en règle après au moins 20 ans d'évolution.

4. Pronostic

L'espérance de vie des patients atteints de thrombocytémie essentielle est voisine ou identique à celle de la population générale du même âge, si la maladie est correctement contrôlée.

G. Principes du traitement

Le choix et la mise en route d'un traitement spécifique de la maladie seront effectués par un spécialiste en hématologie. Le traitement médical ne sera pas curatif et le médecin référent sera impliqué dans la surveillance au long cours de cette maladie chronique.

Comme dans la maladie de Vaquez, les facteurs de risque cardiovasculaire doivent être recherchés et corrigés systématiquement (tabac, diabète, HTA, dyslipidémie, etc.).

1. Aspirine et anticoagulants

Le but principal du traitement initial est la prévention des accidents thromboemboliques. On utilise en général un traitement antiagrégant plaquettaire sous la forme d'aspirine à faible dose (75 à 100 mg par jour). Cependant, contrairement à la maladie de Vaquez, il n'y a pas d'étude ayant démontré formellement le bénéfice d'un tel traitement dans la thrombocytémie essentielle.

Un traitement anticoagulant sera instauré ou poursuivi en cas d'antécédent thrombotique. La durée du traitement anticoagulant est mal codifiée et est affaire de spécialiste.

2. Myélosuppresseurs

L'objectif est de normaliser de chiffre de plaquettes, même si on sait que cela ne fait pas complètement disparaître le risque de thrombose. Un traitement myélosuppresseur est formellement indiqué chez les patients ayant un ou plusieurs de facteurs de risque suivants : un âge supérieur à 60 ans ; un antécédent de thrombose ou d'hémorragie ; des plaquettes supérieures à 1 500 giga/l.

Hydroxyurée ou hydroxycarbamide (Hydrea®)

Très efficace, c'est le médicament le plus utilisé, mais qui pose le problème de son éventuel potentiel leucémogène à long terme, préoccupant dans une maladie indolente comme la thrombocytémie essentielle. L'hydroxyurée entraîne une macrocytose.

Anagrélide (Xagrid®)

Ce médicament agit spécifiquement sur la lignée mégacaryocytaire et a l'AMM pour le traitement de deuxième ligne de la thrombocytémie essentielle, en cas d'intolérance ou de résistance à l'hydroxyurée. Il est également souvent proposé chez l'adulte jeune en alternative à l'hydroxyurée, car il ne semble pas être leucémogène. Ses principaux effets indésirables sont liés à ses propriétés inotropes positives (palpitations, insuffisance cardiaque) et nécessitent une surveillance cardiologique étroite.

Autres médicaments

Comme dans la maladie de Vaquez, l'interféron alpha est parfois utilisé chez les sujets jeunes et les femmes enceintes, mais il n'a pas d'AMM dans cette indication. Dans les rares myélofibroses secondaires, le ruxolitinib (inhibiteur de tyrosine kinase anti-JAK2) peut être prescrit.

Points clés

- La thrombocytémie essentielle est un syndrome myéloprolifératif souvent asymptomatique et d'évolution lente.
- Le diagnostic différentiel principal consiste à éliminer une thrombocytose réactionnelle (carence martiale ou syndrome inflammatoire).
- La moitié des cas de thrombocytémie essentielle est associée à la mutation de *JAK2* et des mutations de *CALR* ont été décrites dans les autres cas.
- Tous les syndromes myéloprolifératifs peuvent se révéler par une hyperplaquettose et le diagnostic précis peut parfois être difficile (importance de la biopsie médullaire et la recherche de *BCR-ABL*).
- Le traitement vise surtout à prévenir les thromboses artérielles et veineuses.

CHAPITRE

7

Item 293 – UE 9 Agranulocytose médicamenteuse

I. Définition et mécanismes
II. Diagnostic positif
III. Diagnostic différentiel
IV. Prise en charge d'une agranulocytose fébrile
V. Évolution

Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer une agranulocytose médicamenteuse.
- Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.

I. Définition et mécanismes

Les agranulocytoses médicamenteuses représentent un accident hématologique iatrogénique fréquent (2,4 % des accidents iatrogéniques), dont le pronostic reste mauvais, avec 5 % de décès même si la prise en charge est précoce et adaptée. L'agranulocytose est théoriquement définie par l'absence totale des granulocytes (ou polynucléaires) neutrophiles du sang circulant. En pratique, l'agranulocytose est définie par une neutropénie profonde de grade IV (< 0,5 giga/L).

Le risque majeur d'une agranulocytose quel qu'en soit le mécanisme est infectieux.

Le diagnostic repose sur l'enquête étiologique (interrogatoire ++) et l'hémogramme.

Il existe deux grands types d'agranulocytose médicamenteuse :

- les agranulocytoses secondaires à une altération de la production médullaire de granulocytes par un *mécanisme toxique :* le médicament induit une hypoplasie puis une aplasie de chacune des lignées myéloïdes (ralentissement et arrêt de croissance des progéniteurs, disparition des précurseurs), qui débute parfois plus sélectivement par la lignée granulocytaire, et aboutit finalement à une pancytopénie :
  – il s'agit du mécanisme le plus fréquent, et en général attendu, apparaissant dans les jours suivant l'administration d'une chimiothérapie cytotoxique. La profondeur de l'aplasie postchimiothérapique (nadir) dépend de plusieurs facteurs : l'âge, les thérapeutiques antérieures, la maladie causale, la nature et la dose de la chimiothérapie elle-même,
  – beaucoup plus rarement, certaines agranulocytoses médicamenteuses (pour certains psychotropes notamment) ont une survenue du même type mais non prévisible : elles ne manifestent aucune tendance à la régression spontanée ;
- les agranulocytoses aiguës médicamenteuses, d'origine périphérique *immunoallergique* intéressent *uniquement la lignée granulocytaire*. La toxicité est indépendante de la dose administrée, mais nécessite un contact « sensibilisant » avec le médicament : soit un traitement sur une période de plusieurs jours, soit un contact préalable (parfois lointain,

de plusieurs années) suivi de la réintroduction du médicament. Le mécanisme « haptène-*carrier* » en est un modèle classique (il y en a d'autres) : le médicament n'est pas immunogène par lui-même mais le devient (haptène) s'il se couple à une protéine plasmatique (*carrier*) ou se fixe à une protéine de la membrane du granulocyte, induisant l'apparition d'anticorps anti-« médicament + protéine[5] ». Ces anticorps se fixent sur le complexe médicament + protéine (directement sur la membrane ou indirectement, d'abord dans le plasma, puis le complexe antigène-anticorps se fixe sur la membrane du neutrophile) et activent le complément, produisant une disparition rapide (en quelques heures) des neutrophiles du sang périphérique. Ce type d'agranulocytose est aigu, brutal et a donné sa redoutable réputation au phénomène ; mais il est en fait devenu minoritaire aujourd'hui, depuis l'éviction des dérivés du pyramidon et de la phénylbutazone. Du fait de leur faible incidence (de l'ordre de deux à seize cas pour un million par an), le risque d'agranulocytose est généralement méconnu par les essais thérapeutiques prémarketing et il est nécessaire d'y penser devant l'introduction de toute nouvelle classe thérapeutique ou d'une modification substantielle d'un médicament antérieurement considéré comme « non suspect ».

II. Diagnostic positif

A. Diagnostic clinique

1. Circonstances de découverte

L'agranulocytose aiguë médicamenteuse (immunoallergique) est essentiellement observée chez l'adulte, avec une prédominance féminine. Elle est soit asymptomatique, révélée alors par des examens biologiques fortuits ou systématiques (surveillance d'un traitement à risque), soit responsable d'une infection. Le tableau infectieux est généralement d'installation très brutale et inopinée. Il peut s'agir d'un tableau infectieux résistant à une antibiothérapie de première intention bien conduite. La population cellulaire cible du mécanisme immunologique peut être plus ou moins avancée dans l'hématopoïèse, ce qui explique un délai de recouvrement variable.

L'agranulocytose par toxicité élective ou prédominante pour les granuleux est moins connue : elle apparaît souvent progressive, dose comme temps-dépendante : certains médicaments comme les phénothiaziques, les sels d'or, les antithyroïdiens de synthèse, les dérivés du chloramphénicol dont l'utilisation réapparaît et les antihistaminiques de type 2 (antiulcéreux efficaces désormais très peu utilisés) justifient ainsi une surveillance particulière.

L'agranulocytose liée à une aplasie médullaire postchimiothérapie est habituellement prévisible et attendue ; elle peut être dépistée par des contrôles systématiques de l'hémogramme, nécessité impérative en cas de délivrance d'une chimiothérapie intensive. À la symptomatologie infectieuse s'ajoutent également, à des degrés variables, un syndrome anémique et des signes hémorragiques cutanéomuqueux, traduisant l'atteinte associée des lignées érythrocytaire et plaquettaire.

2. Tableau infectieux

Il est souvent d'installation brutale quel que soit le mécanisme : en effet, le risque infectieux est fonction de la profondeur de la neutropénie et majeur en dessous de 0,5 g/l. Dans les formes toxiques la neutropénie est d'installation plus progressive, tandis que les formes immunoallergiques sont brutales. Ce tableau associe :

- une fièvre supérieure à 38,3 °C une fois ou supérieure ou égale à 38 °C à deux reprises. L'infection peut aussi être bien localisée (cutanée, ORL, pneumologique, etc.) ou généralisée (bactériémie) avec ou sans signes de gravité. L'absence de foyer infectieux local est

[5] Plus rarement, le médicament altère une protéine de la membrane du granulocyte et produit des autoanticorps.

habituelle à la phase initiale, le profond déficit en polynucléaires neutrophiles ne permettant pas la formation de pus. On distingue trois tableaux cliniques : les fièvres cliniquement documentées (signes cliniques et/ou radiologiques sans documentation microbiologique) dans 10 % des cas, les fièvres microbiologiquement documentées (documentation microbiologique qu'il y ait ou non un foyer) dans 30 % des cas et les fièvres d'origine inconnue (pas de documentation ni clinique ni microbiologique) dans 60 % des cas ;
- des lésions ulcéro-nécrotiques au niveau des muqueuses, qui sont en relation directe avec le déficit en polynucléaires neutrophiles. Ces lésions sont hyperalgiques, creusantes, susceptibles de se surinfecter, et prédominent au niveau de la cavité buccale (« angine ulcéro-nécrotique », extrêmement évocatrice), mais elles peuvent intéresser toutes les muqueuses.

B. Diagnostic biologique

1. Hémogramme

Dans les agranulocytoses vraies, le nombre des polynucléaires neutrophiles est inférieur à 0,2 giga/L et parfois égal à zéro. La neutropénie est sévère (risque infectieux majeur) au-dessous de 0,5 giga/L (neutropénie de grade IV) si bien que parler d'agranulocytose en dessous de 0,5 giga/L n'est pas une faute. On parle de neutropénie pour des valeurs de polynucléaires neutrophiles < 1,5 giga/L.

Les autres paramètres de l'hémogramme sont indispensables au diagnostic :
- dans l'agranulocytose de mécanisme toxique, la leucopénie est nette, avec agranulocytose plus ou moins totale, et l'examen du frottis sanguin au microscope ne retrouve pas de cellules anormales. Lorsque la cause est une chimiothérapie anticancéreuse, il s'y associe de façon constante une anémie et une thrombopénie dont l'importance variable est parfois majeure (pancytopénie plus ou moins sévère) ;
- dans l'agranulocytose de mécanisme immunoallergique, la leucopénie est fréquente, avec agranulocytose souvent complète (0 giga/L de polynucléaires neutrophiles), persistance des autres leucocytes circulants sur la formule leucocytaire (on observe toutefois fréquemment une lymphopénie associée), et on ne retrouve pas de cellules anormales (blastes, cellules lymphomateuses). Il n'y a habituellement ni anémie ni thrombopénie.

2. Étude de la moelle osseuse

Le myélogramme est indispensable devant toute agranulocytose, sauf si celle-ci est secondaire à l'administration d'une chimiothérapie anticancéreuse. Si le tableau est alors étendu à un aspect de pancytopénie, la biopsie ostéomédullaire devient également nécessaire malgré les risques infectieux qu'elle comporte.

Le myélogramme a un rôle à la fois diagnostique, en confirmant l'atteinte de la lignée granuleuse et pronostique, en évaluant le début de la régénération de cette lignée, notamment la présence de précurseurs avancés dans la maturation comme les promyélocytes. Les frottis médullaires sont de richesse diminuée par disparition totale ou partielle de la lignée granuleuse, avec respect des mégacaryocytes, des érythroblastes, des lymphocytes et des plasmocytes, dont les pourcentages apparaissent augmentés en valeur relative. La lignée granuleuse peut présenter deux aspects, le myélogramme n'étant qu'un « instantané » pris à un moment donné :
- soit une absence totale des cellules de la lignée granuleuse ;
- soit la présence des précurseurs les plus immatures (myéloblastes et promyélocytes) en nombre variable avec absence des éléments plus matures. Cet aspect de début de régénération de la lignée granuleuse, correspondant au classique « blocage de maturation » au stade de promyélocyte, permet d'évoquer un début de reprise de la granulopoïèse, et donc la possible réapparition de neutrophiles matures dans les jours à venir (figure 7.1). Les promyélocytes dans ces agranulocytoses sont bien sûr normaux, sans corps ni fagots d'Auer, ce qui écarte l'éventualité d'une leucémie aiguë à promyélocytes.

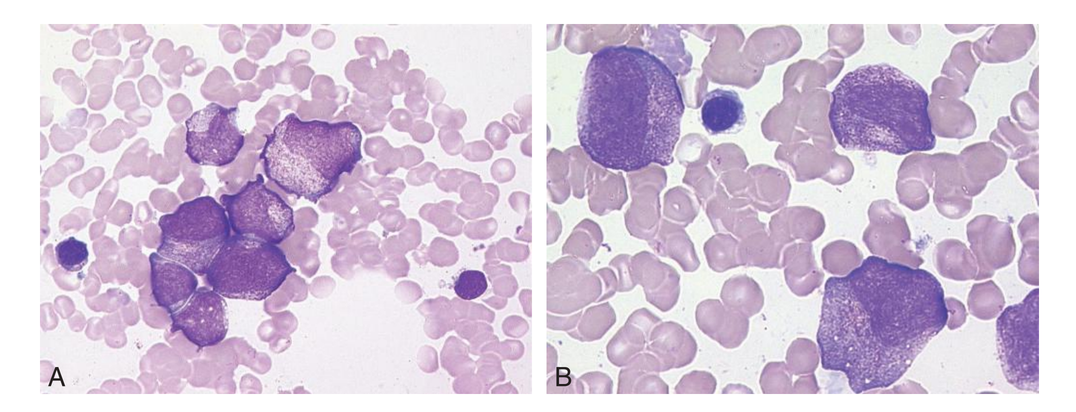


Fig. 7.1. Frottis médullaires au cours d'une agranulocytose aiguë médicamenteuse.
On observe ici uniquement les cellules les plus immatures de la lignée granulocytaire (myéloblastes et promyélocytes) et aucune cellule plus différenciée, définissant l'aspect de « blocage » de maturation de la lignée granuleuse. Aspect au faible grossissement à gauche et au fort grossissement à droite.

La surveillance de l'hémogramme et de la formule leucocytaire est également très utile, la présence d'une monocytose sanguine ayant un grand intérêt pronostique, puisqu'elle va précéder de 48 heures environ la réapparition des polynucléaires neutrophiles dans le sang.

C. Enquête étiologique en cas d'agranulocytose aiguë médicamenteuse

- L'identification du médicament responsable repose sur l'*interrogatoire* du malade et de son entourage et la *discussion avec le centre de pharmacovigilance.*
- De très nombreux médicaments peuvent être mis en cause : antithyroïdiens de synthèse, psychotropes, anticonvulsivants, anti-inflammatoires, antibiotiques, antidiabétiques, antidiurétiques, médicaments à tropisme cardiovasculaire, etc. (*cf.* encadré).
- Tout médicament nouveau est potentiellement dangereux.
- Les critères d'imputabilité sont établis par les centres de pharmacovigilance, auxquels ces accidents doivent impérativement être déclarés. Plusieurs examens biologiques sont proposés, incluant :
  – la culture des progéniteurs médullaires en présence et en l'absence de sérum du patient et du médicament en cause ;
  – la recherche d'anticorps anti-granulocytes par immunofluorescence ;
  – des techniques immuno-enzymatiques mettant en évidence un anticorps anti-granulocytes.

Aucun de ces tests n'est parfait, ni simple à réaliser, ni utilisé en pratique quotidienne.

Principaux médicaments associés à des agranulocytoses

- Clozapine.
- Défériprone.
- Antibiotiques : carbimazole, dapsone, pénicilline G à fortes doses.
- Antithyroïdiens.
- Autres : diprydone, ticlopidine, procaïnamide, rituximab, sulfasalazine.

III. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel d'une agranulocytose aiguë médicamenteuse ne se pose guère : il s'agit en effet de l'étiologie prédominante d'agranulocytose acquise et isolée de l'adulte. La situation n'est difficile que si le syndrome septique se complique de CIVD, ce qui est exceptionnel.

Dans tous les cas, les rares leucémies aiguës ou syndromes myélodysplasiques révélés par une agranulocytose sont diagnostiquées par le myélogramme.

Les neutropénies secondaires à un grand nombre d'infections virales n'atteignent en général pas le stade d'agranulocytose.

Il est exceptionnel d'être confronté au problème d'une agranulocytose conséquence et non cause d'une infection bactérienne sévère.

Devant une neutropénie ancienne et stable, chez des sujets africains, il faut évoquer une neutropénie ethnique. Parfois profondes, celles-ci ne confinent cependant pas à l'agranulocytose.

IV. Prise en charge d'une agranulocytose fébrile

Il s'agit d'une urgence thérapeutique imposant une hospitalisation immédiate, avec la mise en œuvre de toutes les mesures d'asepsie appropriées (dont l'hospitalisation en chambre seule).

Cette attitude peut être modulée en cas de neutropénie post-chimiothérapique de faible risque (durée < 7 jours), en l'absence de critères de gravité et si une surveillance à domicile est possible.

Le problème infectieux immédiat est bactérien, dominé par le risque de choc septique (fièvre, tachycardie, marbrures, signes de défaillance multiviscérale, hypotension artérielle nécessitant des amines) en particulier en cas de bactériémie à bacille à Gram négatif. Le traitement de l'état septique nécessite la pose d'une voie veineuse, la restauration de l'état hémodynamique, l'oxygénation et la mise en place immédiate d'une antibiothérapie à large spectre.

L'arrêt du médicament en cause ou présumé est indispensable.

Après deux séries d'hémocultures différentielles (sur veine périphérique ET sur chambre implantable ou cathéter central s'il y en a un) à une demi-heure à une heure d'intervalle, éventuellement associées à d'autres prélèvements bactériologiques orientés par la clinique et à une radiographie thoracique, une antibiothérapie empirique par voie veineuse doit être instaurée en urgence sans attendre les résultats des prélèvements.

L'antibiothérapie de première ligne doit cibler en priorité les germes les plus dangereux, c'est-à-dire les bacilles à Gram négatif (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*). En l'absence d'antécédents infectieux à BMR et de voyages en pays à forte endémie de BMR, une monothérapie par bêtalactamine anti-pyocyanique (céphalosporine anti-pseudomonas ou pénicilline anti-pseudomonas) est débutée. Un anti-cocci Gram positif type vancomycine n'est débuté qu'en cas de suspicion d'infection de cathéter, d'infection cutanée ou de signes de gravité hémodynamique ou respiratoire. Un aminoside n'est débuté qu'en cas d'instabilité hémodynamique.

En cas de positivité des hémocultures, il faut adapter l'antibiothérapie à l'antibiogramme. La conjonction de la sortie d'agranulocytose (neutrophiles > 0,5 giga/L) et d'une apyrexie stable permettra l'arrêt de l'antibiothérapie en l'absence de documentation. En cas de documentation, le patient doit recevoir la durée de traitement qu'aurait reçu un patient non neutropénique.

Chez les patients présentant une agranulocytose de longue durée, un risque infectieux fongique (candidoses, aspergillose invasive) se surajoute au risque bactérien après 7 jours. Une mesure consistera en leur hébergement en chambre ventilée par un air stérile (pression positive ou flux luminaire) dès l'installation des cytopénies afin de minimiser le risque d'aspergillose invasive ultérieure. En cas d'agranulocytose aiguë médicamenteuse ou d'aplasie médullaire après chimiothérapie pour tumeur solide ou lymphome, la restauration d'un nombre de neutrophiles supérieur à 0,5 giga/L excède rarement une dizaine de jours et le risque de survenue dans un second temps d'une mycose invasive (candidose, aspergillose) est moindre.

V. Évolution

A. Agranulocytose dans le cadre d'une aplasie médullaire postchimiothérapique

La durée de l'agranulocytose est très variable, de quelques jours à plusieurs semaines, dépendant de l'intensité de la chimiothérapie délivrée. C'est dans ce cadre que sont parfois prescrits des facteurs de croissance hématopoïétiques de type G-CSF (*Granulocyte-Colony Stimulating Factor)* hors AMM.

B. Agranulocytose dans le cadre d'une aplasie médullaire médicamenteuse accidentelle

Le médicament présumé responsable doit être immédiatement et définitivement arrêté.

En l'absence de restauration hématopoïétique spontanée, le traitement sera celui des aplasies médullaires graves.

C. Agranulocytose aiguë médicamenteuse (*cf.* encadré)

Le médicament présumé responsable doit être immédiatement et définitivement arrêté.

À l'arrêt du médicament en cause, l'ascension du chiffre des polynucléaires neutrophiles au-delà de 0,5 giga/L – limite suffisante pour contrôler une infection bactérienne avec l'aide de l'antibiothérapie appropriée – se produira d'ordinaire en un délai de huit à dix jours et la normalisation sera ensuite rapide, parfois précédée par une monocytose puis une myélémie et une polynucléose neutrophile transitoire dite « de rebond ».

L'intérêt de recourir au facteur de croissance granulocytaire G-CSF pour réduire la période d'agranulocytose est controversé. Il n'y a pas d'indication à la transfusion de concentrés granulocytaires.

Le malade devra se voir remettre un certificat relatant l'accident intervenu et proscrivant définitivement le médicament responsable ainsi que les molécules ayant le même principe actif, à produire devant tout nouveau prescripteur.

La mortalité par choc septique avant la correction de l'agranulocytose reste un risque, mais elle est devenue rare depuis les progrès de la réanimation hématologique.

Prise en charge initiale et durant les premiers jours d'un malade présentant une agranulocytose médicamenteuse fébrile

- Hospitalisation immédiate dès la constatation de l'hyperthermie, prise d'une voie veineuse.
- Réalisation de deux paires d'hémocultures à une demi-heure ou une heure d'intervalle.
- Radiographie de thorax.
- Éventuellement, autres prélèvements orientés par la clinique.
- Monoantibiothérapie empirique par voie veineuse par β-lactamine active vis-à-vis du *Pseudomonas* (uréidopénicilline, céphalosporine de troisième ou quatrième génération, carbapénème) en urgence sans attendre les résultats des prélèvements.
- En cas de défaillance hémodynamique : trithérapie par β-lactamine anti-pseudomonas, aminoside et glycopeptide (vancomycine).
- L'antibiothérapie initiale doit tenir compte des antécédents infectieux (colonisation et infection) du patient ainsi que de la notion de voyages en zone d'endémie de BMR.
- La persistance d'une fièvre isolée (sans nouveau signe clinique et sans signes de gravité) n'est pas un critère pour escalader l'antibiothérapie.
- En revanche en cas d'aplasie de haut risque (longue > 7 jours et profonde < 0,1 g/l) le risque ultérieur est fongique.

Points clés

- L'agranulocytose correspond à une neutropénie profonde, inférieure à 0,5 giga/L.
- Il existe deux grands types d'agranulocytoses médicamenteuses : celles secondaires à un agent toxique (souvent attendues s'il s'agit de chimiothérapies) et celles de nature immunoallergique qui sont le plus souvent imprévisibles.
- L'agranulocytose aiguë médicamenteuse (immunoallergique) est essentiellement observée chez l'adulte, avec une prédominance féminine.
- Le risque majeur d'une agranulocytose, quel qu'en soit le mécanisme, est infectieux.
- Le tableau infectieux est le plus souvent d'installation brutale, avec fièvre et modifications hémodynamiques pouvant conduire rapidement à un choc septique.
- Des lésions ulcéro-nécrotiques au niveau des muqueuses, particulièrement l'angine ulcéro-nécrotique, sont évocatrices.
- Le diagnostic biologique repose sur l'hémogramme, où l'agranulocytose (< 0,5 giga/L) est associée ou non à une pancytopénie selon le mécanisme responsable.
- La réalisation du myélogramme est indispensable, sauf si l'agranulocytose est attendue après une chimiothérapie anticancéreuse. L'examen exclut les exceptionnelles leucémies aiguës avec agranulocytose isolée et montre soit une absence totale de cellules de la lignée granuleuse, soit un début de régénération avec présence d'un pourcentage élevé des précurseurs les plus immatures (myéloblastes et promyélocytes) correspondant au classique « blocage de maturation » au stade promyélocyte.
- Il n'y a pas d'examen biologique qui permette un diagnostic étiologique de certitude et qui soit utilisé en pratique quotidienne.
- Il s'agit d'une urgence thérapeutique imposant une hospitalisation immédiate en chambre seule ainsi que la mise en œuvre de toutes les mesures d'asepsie appropriées.
- Le problème infectieux immédiat est bactérien, dominé par le risque de choc septique, qu'il faut savoir identifier et traiter.
- Une antibiothérapie probabiliste à large spectre doit être instaurée d'emblée, sans attendre les résultats d'une hémoculture.
- La durée prévisible d'une agranulocytose médicamenteuse varie entre quelques jours et trois semaines.
- Le risque de surinfection fongique est possible quand l'agranulocytose est prolongée.
- De très nombreux médicaments peuvent être mis en cause dans l'agranulocytose immunoallergique, et toute nouvelle molécule est *a priori* suspecte.
- Pour l'agranulocytose médicamenteuse immunoallergique, l'arrêt définitif du médicament en cause ou présumé est indispensable.


This page intentionally left blank

CHAPITRE

8

Item 315 – UE 9 Leucémie lymphoïde chronique

I. Diagnostic positif
II. Diagnostic différentiel
III. Pronostic et évolution
IV. Complications
V. Notions sur le traitement

Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer une leucémie lymphoïde chronique.

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une prolifération lymphoïde monoclonale, responsable de l'infiltration médullaire, sanguine et ganglionnaire par des lymphocytes de petite taille à chromatine mûre et dense et de phénotype B. C'est la plus fréquente des leucémies de l'adulte et elle appartient à la famille des syndromes lymphoprolifératifs chroniques. Elle ne se rencontre pas chez l'enfant; la médiane d'âge au diagnostic est de 72 ans. Sa découverte est le plus souvent fortuite lors d'un bilan sanguin. Son diagnostic est simple et repose sur deux critères : une lymphocytose sanguine persistante, avec un taux de lymphocytes B supérieur à 5×10^9/L et la caractérisation immunophénotypique des lymphocytes sanguins (expression des marqueurs CD5 et CD23 notamment). La LLC est une maladie d'évolution très variable. Environ un tiers des patients n'auront jamais besoin de traitement et pourront vivre normalement avec leur maladie. Les autres devront être traités après un délai plus ou moins long, mais le traitement ne permettra pas d'obtenir une guérison définitive. Néanmoins, de grands progrès thérapeutiques, notamment des thérapies ciblées très récemment, sont en train de transformer le pronostic de la maladie et permettent, en outre, de traiter des patients âgés avec des comorbidités.

I. Diagnostic positif

Survenant généralement après 50 ans, le début est souvent insidieux.

A. Circonstances de découverte

- À partir de l'hémogramme : découverte d'une hyperlymphocytose sur un hémogramme réalisé pour d'autres raisons (bilan de santé, autre maladie) : c'est la circonstance de découverte la plus fréquente (au moins 80 % des patients).
- Devant un syndrome tumoral, qui s'avère inconstant : polyadénopathies, avec ou sans splénomégalie

- Moins fréquemment, par :
  - une complication infectieuse révélatrice : zona, pneumopathie récidivante;
  - une anémie hémolytique auto-immune;
  - les conséquences d'une cytopénie : anémie thrombopénie ou neutropénie.

B. Présentation clinique

La plupart des patients se présentent avec un examen clinique normal et la présentation clinique se résume à une hyperlymphocytose isolée

Au diagnostic ou au cours de l'évolution, il peut exister un syndrome tumoral : il s'agit alors d'une polyadénopathie. Les adénopathies superficielles sont symétriques, non compressives, fermes et indolores, atteignant d'emblée les différentes aires ganglionnaires (cervicales, axillaires et inguinales), avec ou sans splénomégalie. Plus rarement, une hépatomégalie est retrouvée.

Une splénomégalie isolée est exceptionnelle, de même des adénopathies très asymétriques ou isolées doivent faire rediscuter le diagnostic.

L'examen clinique doit être noté sur un schéma avec les dimensions des adénopathies et de la splénomégalie permettant de suivre l'évolutivité de la maladie.

Lorsque la LLC est progressive, peuvent survenir des signes généraux : fatigue, anorexie, perte de poids, sueurs nocturnes, fièvre. Ces signes généraux font partie des critères de mise en route d'un traitement et doivent être systématiquement recherchés.

C. Diagnostic positif

1. Hémogramme

L'hémogramme met en évidence une *hyperlymphocytose* d'importance variable (parfois très élevée et dépassant 100 giga/l), sans autre anomalie de la NFS, qui persiste ou augmente après plusieurs semaines à des examens successifs. Les lymphocytes sont le plus souvent de morphologie normale et ont un aspect monomorphe sur le frottis de sang (figure 8.1) : les lymphocytes sont de petite taille et présentent une chromatine mûre et dense.

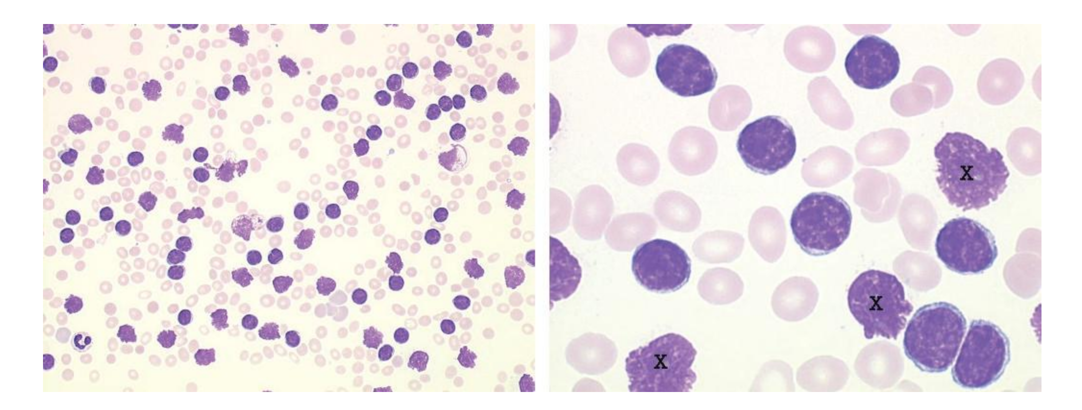


Fig. 8.1. Étalement sanguin chez un homme de 67 ans présentant une LLC.

Nombreux petits lymphocytes avec noyau arrondi et cytoplasme très réduit. Les lymphocytes de la LLC sont très fragiles et éclatent lors de la confection du frottis : les cellules éclatées (marquées d'une croix sur la photo du bas) s'appellent « ombres de Gumprecht ».

Aspect au faible grossissement à gauche et au fort grossissement à droite.

Une anémie et/ou une thrombopénie, peuvent être présentes d'emblée dans un petit nombre de cas, témoignant d'une LLC évolutive (infiltration médullaire) ou d'une complication auto-immune.

2. Immunophénotype des lymphocytes sanguins

NFS frottis sanguin et immunophénotypage sont les examens nécessaires et suffisants pour affirmer le diagnostic. L'immunophénotypage est réalisé par cytométrie de flux et recherche l'expression de divers antigènes à la surface des lymphocytes sanguins :

- il affirme la nature lymphoïde B (présence des antigènes CD19 et CD20) ;
- la clonalité B par la monotypie des lymphocytes (présence d'une seule chaîne légère d'immunoglobuline sur la membrane) ;
- il montre la présence des antigènes CD5 (habituellement présent seulement sur les lymphocytes T) et CD23.

L'immunophénotype permet de calculer un score, appelé score de Matutes ou score RMH (*Royal Marsden Hospital*), qui varie de 0 à 5 selon l'expression ou non de divers antigènes. Un score de 5, ou de 4, affirme le diagnostic de LLC et élimine les autres causes d'hyperlymphocytose (qui ont des scores de 0 à 2). Un score à 3 fera réaliser un complément de cytométrie.

Le taux de 5 G/l lymphocytes B (à calculer, donc, après immunophénotypage) a été arbitrairement fixé pour le diagnostic de LLC.

3. Myélogramme et biopsies

Un myélogramme et/ou une biopsie ostéomédullaire sont inutiles au diagnostic et ne doivent pas être réalisés.

Le myélogramme sera effectué uniquement en cas de cytopénies mal expliquées (anémie, thrombopénie) pour en affirmer le caractère central ou périphérique.

En cas d'adénopathies, la ponction et la biopsie ganglionnaires ne sont pas utiles au diagnostic. Seul, un aspect inhabituel d'une adénopathie fera discuter une exploration (asymétrique, non mobile, etc.).

4. Autres examens

Un bilan biologique comprenant notamment ionogramme, fonction rénale, bilan hépatique, bêta2 macroglobuline, est habituel. Deux examens doivent être réalisés dès le diagnostic :

- l'électrophorèse des protéines sériques montrant le plus souvent une hypogammaglobulinémie plus ou moins profonde. Dans moins de 10 % des cas, un composant monoclonal peut être présent, de faible abondance, IgM ou IgG ;
- un bilan d'hémolyse (haptoglobine, LDH) avec la recherche d'un autoanticorps antiérythrocytaire, par un test direct à l'antiglobuline (test de Coombs direct). Le test direct à l'antiglobuline peut être positif en l'absence d'hémolyse patente. Ces patients sont plus à risque d'accidents hémolytiques ultérieurs.

5. Imagerie

Aucun examen d'imagerie n'est requis au diagnostic. Un scanner TAP sera réalisé en préthérapeutique afin de pouvoir évaluer la réponse thérapeutique après traitement et, également, d'éliminer d'autres pathologies passées inaperçues (cancer du rein, du colon, du poumon…).

Un TEP scanner sera indiqué uniquement en cas de suspicion de transformation en syndrome de Richter.

D. Autres cadres nosologiques

- Lorsque le phénotypage retrouve un clone portant les caractéristiques de la LLC, mais représentant moins de 5 G/l, on parle de MBL (*monoclonal B lymphocytosis*) Une MBL sans hyperlymphocytose a un risque d'évolution vers la LLC d'environ 1 % par an. En cas d'hyperlymphocytose globale, mais avec moins de 5 G/l lymphocytes, il s'agit de MBL cliniques qui sont en fait des LLC débutantes.
- Certains patients se présentent avec une polyadénopathie et/ou une splénomégalie sans hyperlymphocytose mais avec la présence dans le sang d'un clone ayant les caractéristiques phénotypiques d'une LLC. Il s'agit alors de lymphomes lymphocytiques qui sont à considérer comme une simple variante de la LLC.

II. Diagnostic différentiel

L'hyperlymphocytose est définie, en France, par un taux > 4 G/l (dans d'autres pays > 5 G/l).
Toute hyperlymphocytose doit faire pratiquer un frottis sanguin pour analyser la morphologie des lymphocytes. Cela permet de vérifier qu'il s'agit bien de lymphocytes (certains blastes de petite taille peuvent être confondus par l'automate avec des lymphocytes) et d'éliminer les hyperlymphocytoses de type LGL (lymphocytes à grains). Chez un adulte, en l'absence de cytopénie ou de signes cliniques évocateurs d'un syndrome tumoral, toute hyperlymphocytose sanguine faite de petits lymphocytes matures doit être contrôlée quelques semaines plus tard.

Chez un adulte, d'autant que l'âge est supérieur à 50 ans, une hyperlymphocytose persistant au-delà de six à huit semaines, évoque en premier lieu une LLC. L'examen morphologique des lymphocytes sur le frottis sanguin permet déjà une orientation. L'immunophénotype permet, avant tout, de faire le diagnostic de syndrome lymphoprolifératif B sur la clonalité B et d'éliminer les *autres syndromes lymphoprolifératifs*, qui correspondent à des phases leucémiques de lymphomes non hodgkiniens (LNH) sur le score RMH.

Parmi les lymphomes avec phases leucémiques, les plus fréquents sont le lymphome folliculaire, le lymphome de la zone marginale et le lymphome à cellules du manteau qui seront déjà tous évoqués sur la morphologie.

Le seul lymphome pour lequel un diagnostic différentiel peut se poser après immunophénotypage est le lymphome à cellules du manteau, dont les cellules expriment également le CD5 et qui peut avoir un score RMH à 3. En cas de doute, une recherche en biologie moléculaire de la surexpression de la cycline D1, ou un caryotype à la recherche de la translocation t(11;14) et de son équivalent par FISH (réarrangement CCND1-IGH), seront effectués. L'anomalie, aboutissant à la surexpression de la cycline D1, est présente dans >95 % des lymphomes à cellules du manteau et absente dans la LLC et permettra d'établir le diagnostic.

III. Pronostic et évolution

A. Classification clinico-biologique de Binet

La classification de Binet est utilisée en France (et en Europe) pour apprécier le pronostic et participer aux indications thérapeutiques (figure 8.2) :

- stade A : moins de trois aires ganglionnaires atteintes ;
- stade B : au moins trois aires ganglionnaires atteintes ;
- stade C : anémie avec hémoglobine < 100 g/l et/ou thrombopénie avec plaquettes < 100 giga/l, quel que soit le mécanisme de la cytopénie.

Au moment du diagnostic :

- 70 à 80 % des patients sont au stade A ;
- moins de 20 % environ des patients sont au stade B ;
- moins de 10 % des patients sont au stade C.

En ce qui concerne les patients au stade A :

- environ la moitié d'entre eux resteront au stade A et auront une survie comparable à celle de la population du même âge ;
- l'autre moitié évoluera vers les stades B ou C.

Les patients nécessitant un traitement ont une survie globale inférieure à la moyenne de la population du même âge, mais les avancées thérapeutiques actuelles sont très prometteuses.

B. Indications thérapeutiques

Les patients en stade A ne sont pas traités. Les patients en stade C sont traités d'emblée. Les patients en stade B d'emblée ou ayant évolué vers un stade B sont traités, mais le traitement sera différé si aucun des critères d'évolutivité de la maladie (critères NCI) n'est présent.

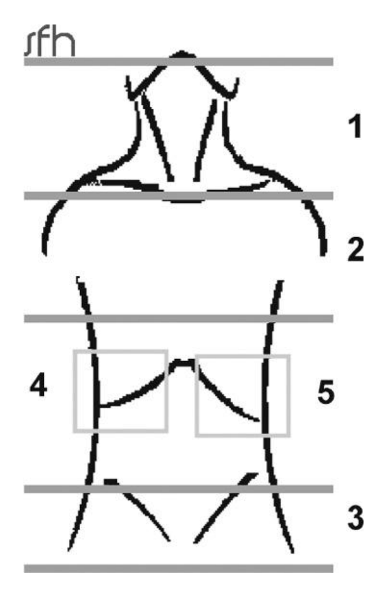


Fig. 8.2. Aires lymphoïdes de la classification de Binet. :
Dans cette classification, une aire ganglionnaire représente une portion du corps bilatérale : Elles sont au nombre de 5 : cervicale, axillaire inguinale. La rate et le foie comptent chacun comme une aire également.

Les critères NCI sont les suivants :

- symptômes systémiques (au moins un) ;
- syndrome tumoral avec :
  - splénomégalie > 6 cm de débord sous-costal ou progressive,
  - adénopathie > 10 cm diamètre ou rapidement progressive,
  - hépatomégalie,
  - hyperlymphocytose avec temps de doublement des lymphocytes < 6 mois.
- apparition ou aggravation d'une anémie ou d'une thrombocytopénie.

C. Marqueurs pronostiques et prédictifs

Les marqueurs pronostiques sont nombreux car leur but est d'anticiper l'évolutivité très variable de la LLC.

- Sont de mauvais pronostic, les marqueurs témoignant de la capacité de prolifération des cellules de LLC :
  - un temps de doublement de la lymphocytose sanguine inférieur à douze mois ;
  - certains marqueurs de prolifération comme la bêta2microglobuline sérique ou l'expression du CD38 sur les cellules de LLC ;
  - un profil non muté du gène de la chaîne lourde d'immunoglobulines (IGHV) ;
  - la présence de certaines anomalies chromosomiques (recherchées par technique de fluorescence *in situ* après hybridation, FISH), notamment la del(11q22.3) ;
  - âge et comorbidités sont toujours des facteurs pronostiques défavorables.
- Les facteurs prédictifs tentent de prédire la réponse au traitement : sont prédictives de mauvaises réponses au traitement essentiellement, les altérations du gène TP53, soit par le biais de la délétion 17p recherchée en FISH, soit par l'existence d'une ou plusieurs mutations du gène TP53, recherchées en séquençage. Leur incidence sur la sensibilité au traitement justifie leur recherche avant chaque ligne thérapeutique.

IV. Complications

A. Infections : les complications majeures

La plupart des patients qui décèdent de la LLC, meurent de complications infectieuses plutôt que de progression.

En l'absence de tout traitement, les infections sont le plus souvent bactériennes (principalement à germes encapsulés, en particulier le pneumocoque) et donc, volontiers, pulmonaires ou ORL. Elles sont favorisées par l'hypogammaglobulinémie.

Après chimiothérapie et autres traitements (immunosuppresseurs, corticoïdes) , se constituent un déficit immunitaire T mettant les patients à risque d'infections virales (herpès, zona) ou parasitaires (*Pneumocystis Jiroveci*) et justifiant d'une prophylaxie anti-infectieuse guidée sur le taux de CD4.

Les patients atteints de LLC doivent être vaccinés contre la grippe. La vaccination contre le pneumocoque est également recommandée.

B. Anémie hémolytique auto-immune, thrombopénie auto-immune

Une anémie hémolytique auto-immune (AHAI) sera suspectée sur des critères dont l'intensité peut varier : une augmentation de la bilirubine libre et des LDH, un effondrement

de l'haptoglobine, des réticulocytes élevés, un test de Coombs direct positif. Une AHAI ou une thrombopénie auto-immune peuvent survenir brutalement à n'importe quel stade de la maladie. Ce sont des complications potentiellement graves entraînant des cytopénies profondes et rapidement évolutives. Les récidives sont fréquentes.

Remarque : il peut survenir, plus rarement, une érythroblastopénie auto-immune, qui provoque une anémie hémolytique avec réticulocytes effondrés, les anticorps étant dirigés contre des érythroblastes plus immatures.

C. Insuffisance médullaire

La survenue d'une cytopénie pose la question de son origine périphérique ou centrale. En l'absence d'évidence pour une cause périphérique (réticulocytose élevée) ou une cause centrale (infiltration lymphocytaire majeure), c'est une indication à un myélogramme. La cytopénie expose le patient aux complications infectieuses, anémiques et hémorragiques en rapport avec celle-ci.

D. Syndrome de Richter

Chez environ 5 à 10 % des patients, surtout chez les patients multitraités, peut survenir la transformation de la LLC en lymphome de haut grade correspondant au syndrome de Richter. On y constate l'apparition ou l'augmentation rapide et asymétrique du syndrome tumoral, avec aggravation des signes généraux et augmentation des LDH, voire une hypercalcémie. Pour affirmer le diagnostic, la biopsie ganglionnaire est nécessaire, souvent guidée par un PET scanner.

Cette transformation est de très mauvais pronostic.

E. Cancers secondaires

Il existe chez les patients atteints de LLC un risque plus élevé de cancers secondaires (cutanés, notamment), justifiant une surveillance hématologique prolongée.

V. Notions sur le traitement

Seule une partie des patients nécessite un traitement ou en nécessitera un dans les années suivant le diagnostic. Un bilan préthérapeutique est nécessaire incluant une recherche de comorbidités (estimation de la filtration glomérulaire), un scanner thoraco-abdomino-pelvien, un bilan d'hémolyse, une sérologie des hépatites B et C (risque de réactivation après traitement immunosuppresseur) et une recherche de certaines anomalies cytogénétiques défavorables. De même, la congélation de cellules avant tout traitement fait partie des recommandations de bonne pratique de l'InCA. D'autres examens biologiques sont préconisés, dans le cadre d'essais cliniques.

La prise en charge d'une LLC, discutée en RCP, a pour but de :

- contrôler la maladie tout en respectant la qualité de vie, notamment chez le sujet âgé ;
- augmenter la survie.

L'inclusion dans un protocole d'étude prospectif est recommandée chaque fois que cela est possible. Le traitement de première ligne repose sur l'association d'un agent alkylant, d'un analogue des purines et d'un anticorps monoclonal. L'existence de comorbidités, un âge très

avancé ou la présence de facteurs de mauvais pronostic font discuter d'autres modalités thérapeutiques. Les rechutes sont de plus en plus traitées par des thérapeutiques ciblées dont la tolérance et l'efficacité permettent d'espérer des progrès thérapeutiques importants dans les années à venir. Une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques pourra être proposée chez les patients jeunes à pronostic très péjoratif.

Les cas particuliers (présence ou survenue d'une anémie ou thrombopénie auto-immune, d'une érythroblastopénie, d'un syndrome de Richter) nécessitent des traitements spécifiques. De même, il faudra prévenir les complications infectieuses bactériennes (souvent broncho-pulmonaires), les infections ou les réactivations virales.

Points clés

- La LLC est une hémopathie du sujet âgé caractérisée par une hyperlymphocytose sanguine.
- Sa découverte est le plus souvent fortuite, à l'occasion d'un hémogramme demandé à titre systématique.
- Le diagnostic repose sur le frottis sanguin (hyperlymphocytose constituée de petits lymphocytes matures) et sur l'immunophénotypage des lymphocytes.
- La biopsie ganglionnaire et le myélogramme ne doivent pas faire partie de la démarche diagnostique.
- Au diagnostic, la plupart des patients ne nécessitent pas de traitement et un tiers environ des patients ne nécessiteront jamais de traitement.
- Les principales complications sont auto-immunes (anémie hémolytique, thrombopénie auto-immune) et infectieuses, favorisées par une hypogammaglobulinémie.
- Environ 5 à 10 % des patients peuvent voir leur maladie se transformer en lymphome de haut grade, appelée transformation de type Richter. Cette transformation est, le plus souvent, tardive chez des patients évolutifs et multitraités et est de pronostic très sombre.
- Les critères thérapeutiques reposent sur la classification de Binet, qui comprend trois stades (A, B, C), prenant en compte masse tumorale et cytopénies, et sur les critères NCI, qui tiennent compte des signes généraux et de la rapidité d'évolution.
- Le traitement de la LLC est, actuellement, en pleine évolution. Il repose sur l'immunchimiothérapie mais également, de plus en plus, sur des thérapies ciblées

CHAPITRE

9

Item 317 – UE 9 Myélome multiple

I. Diagnostic positif
II. Diagnostic différentiel
III. Facteurs pronostiques du myélome
IV. Principales complications
V. Traitement
VI. Conclusion

Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer un myélome multiple des os.
- Connaître la démarche diagnostique en présence d'une gammapathie monoclonale.

Le myélome multiple, ou maladie de Kahler, est une hémopathie maligne caractérisée par le développement d'un clone de plasmocytes tumoraux envahissant la moelle hématopoïétique. Le myélome multiple représente 1 % de l'ensemble des cancers et 10 % des hémopathies malignes, avec un nombre d'environ 4 000 nouveaux cas par an en France. L'incidence s'accroît avec l'âge et l'âge moyen au diagnostic est d'environ 70 ans. Le myélome n'existe pas chez l'enfant. Le myélome multiple est toujours précédé d'un état « prémyélomateux » nommé dysglobulinémie (ou gammapathie) monoclonale d'origine indéterminée, ou MGUS (*Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*). Les causes du myélome multiple sont inconnues.

I. Diagnostic positif

Dans la forme la plus classique, le myélome multiple associe :

- infiltration plasmocytaire médullaire ;
- présence d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale dans le sérum et/ou les urines ;
- atteinte osseuse ;
- cytopénie, principalement anémie centrale.

A. Principaux signes cliniques

Le diagnostic de myélome multiple est évoqué de plus en plus souvent (au moins 20 % des cas) *chez un patient asymptomatique*, par exemple lors d'un bilan de santé suite à une électrophorèse des protéines sériques (EPS) anormale.

Lorsque le myélome multiple est *symptomatique*, l'altération de l'état général ou fatigue et les douleurs osseuses dominent le tableau clinique. Les douleurs osseuses sont présentes au diagnostic chez 70 % des patients et intéressent habituellement le squelette axial (rachis, côtes, bassin). Elles nécessitent volontiers le recours aux antalgiques majeurs et retentissent sur les

capacités fonctionnelles des patients. Les fractures pathologiques, dites aussi spontanées, sont fréquentes. Les tuméfactions osseuses ou des tissus mous (plasmocytomes ou localisations extra-médullaires (EMD)) sont possibles.

Un syndrome *anémique* peut être révélateur et participe à la fatigue.

Les *complications* peuvent être inaugurales, en particulier l'insuffisance rénale, l'hypercalcémie, les complications osseuses ou infectieuses, plus rarement une compression médullaire ou un syndrome d'hyperviscosité.

Le myélome multiple n'est pas, en dehors de sa phase terminale, une maladie fébrile.

Habituellement, il n'existe pas de tuméfactions des organes hématopoïétiques.

B. Principaux signes biologiques

1. Vitesse de sédimentation et CRP

La VS est très augmentée (> 100 mm) dans 85 % des cas du fait de l'immunoglobuline et de l'anémie. Hors contexte infectieux ou inflammatoire avéré, une VS augmentée doit faire évoquer le diagnostic de gammapathie monoclonale et faire compléter le bilan en ce sens. Parfois, la VS est peu augmentée voire normale ; c'est le cas dans les myélomes multiples à chaînes légères, non excrétant, ou lorsque la protéine monoclonale précipite à basse température (cryoglobuline). La mesure itérative de la VS dans le suivi d'un patient qui a une gammapathie monoclonale est SANS intérêt.

La CRP est le reflet de la sécrétion d'IL-6 en mode autocrine et paracrine entre la cellule tumorale et le micro-environnement médullaire. Elle n'est donc pas nécessairement le reflet d'une infection ou d'une inflammation, qui devront nécessiter le dosage complémentaire du fibrinogène pour confirmer ce diagnostic. La CRP n'a donc pas ou plus d'intérêt dans le MM en 2017, il a longtemps été considéré comme un marqueur pronostic, dépassé à ce jour.

2. Hémogramme

L'hémogramme peut être normal, mais l'anomalie la plus fréquente est une anémie normochrome, normocytaire (en fait souvent de présentation macrocytaire), arégénérative. Des rouleaux érythrocytaires sont observés sur le frottis (responsables du caractère macrocytaire, donc phénomène de laboratoire). De multiples mécanismes peuvent expliquer l'anémie : infiltration plasmocytaire médullaire massive, insuffisance rénale, déficit relatif en érythropoïétine (EPO), suppression de l'érythropoïèse par les cytokines, phénomène d'hémodilution et, ultérieurement, les traitements administrés. La leucopénie et la thrombopénie sont rares et de mauvais pronostic, reflétant une masse tumorale importante. Au cours de l'évolution, l'insuffisance médullaire peut s'installer jusqu'à une pancytopénie franche, résultat de l'augmentation de la masse tumorale, de l'appauvrissement de la moelle osseuse, aggravée par les chimiothérapies reçues.

Il est possible bien que rare d'observer des plasmocytes dans le sang circulant au diagnostic (2 % des cas, pouvant aller jusqu'au diagnostic de leucémie à plasmocytes primitive, P-PCL, *cf. infra*).

3. Anomalies des protéines sériques et urinaires

La protidémie totale est souvent élevée, liée à la présence d'une grande quantité d'Ig monoclonale complète. La réalisation d'une EPS est indispensable, couplées à une immunofixation. Dans 80 % des cas, l'EPS met en évidence un pic à base étroite correspondant à la présence d'une protéine d'aspect monoclonale dans la zone des gammaglobulines, des β-globulines (isotypes IgA, IgM), et très rarement des α_2-globulines (figure 9.1). La présence du pic est associée à une diminution de la quantité d'Ig en région γ (hypogammaglobulinémie en général sévère, inférieure à 3 g/l).

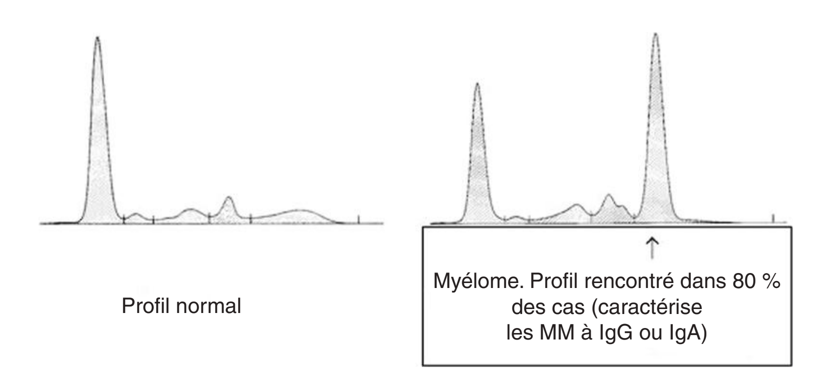


Fig. 9.1. **Électrophorèse des protéines sériques.**

Parfois, il n'existe pas d'aspect de pic à l'EPS et il faut évoquer un myélome multiple à chaînes légères : l'anomalie sérique se restreint à une hypogammaglobulinémie, souvent sévère. Très rarement, l'absence de pic pourra correspondre à un myélome multiple non excrétant ou non sécrétant.

L'EPS ne doit plus être complétée par le dosage pondéral des Ig, sans aucun intérêt. Il permettait d'apprécier l'hypogammaglobulinémie qui ne se mesure plus de cette façon depuis la mesure du composant monoclonal par intégration du pic à la base (hypogamma = total gamma – pic monoclonal).

L'immunofixation (ne plus dire immuno-électrophorèse) des protéines sériques permet de typer l'Ig monoclonale pour sa chaîne lourde et sa chaîne légère et au passage confirme le caractère clonal de cette Ig complète secrétée. Environ 65 % des myélomes multiples sont d'isotype IgG, 15 % d'isotype IgA, 15 % de type urinaire pur (à chaînes légères) et les 5 % restants sont constitués de variants rares. La classe de chaîne légère, indépendamment de l'isotype, est de nature κ dans deux tiers des cas et λ dans un tiers des cas.

L'électrophorèse et l'immunofixation (ou l'immuno-électrophorèse) des protéines urinaires mettent en évidence dans 90 % des cas une protéinurie dite protéinurie de Bence-Jones, constituée d'une seule chaîne légère d'Ig, dont l'immunofixation précisera le type, κ ou λ[6]. Ce test est très imprécis, il est ainsi amené à disparaître prochainement.

Il reste recommandé d'étudier la protéinurie, car le myélome peut être confondu avec une amylose AL primitive, ou peut aussi être compliqué d'une autre maladie de dépôts d'immunoglobuline (LCDD, HCDD, LHCDD). Ces affections sont en général associées à une atteinte rénale de type glomérulaire, et donc d'une protéinurie de type néphrotique, marquée par la présence possible de protéinurie de Bence-Jones, mais surtout par une albuminurie supérieure à 1 g/24 heures Cette albuminurie doit faire évoquer un de ces diagnostics différentiels et entraîner une consultation en néphrologie avec une ponction biopsie rénale échoguidée. Nous rappelons ici, que l'atteinte « classique » rénale dans le myélome est toujours de type tubulaire, marquée par une protéinurie essentiellement de type Bence-Jones, et s'il existe une albuminurie, elle est minime.

La mesure précise de la composante chaîne légère de l'Ig monoclonale est aujourd'hui réalisée avec le test dit du dosage sérique des chaînes légères libres, test recommandé pour le suivi dans la prise en charge des myélomes multiples à chaînes légères et des myélomes multiples non ou peu excrétant.

Les EPS (et EPU) et sFLC sont des éléments très importants du suivi thérapeutique. Il est en revanche TOTALEMENT inutile en routine de multiplier les immunofixations, l'isotype de la protéine monoclonale ne se modifiant pas au cours de l'évolution, de même pour le dosage pondéral. Le contrôle de l'immunofixation n'a de sens que pour confirmer une réponse complète et si changement d'isotype lors de la rechute. Il est très important de préciser aux laboratoires l'existence connue de la gammapathie monoclonale.

6 Cette protéinurie est particulière, car elle précipite quand on chauffe les urines à 70 °C et se redissout à ébullition : ce phénomène de thermosolubilité a été initialement décrit par Bence-Jones.



Le test appelé Hevylite est encore en cours d'évaluation scientifique, il pourrait apparaître dans l'avenir en remplacement de l'EPS.

4. Myélogramme : nécessaire pour établir le diagnostic

Il met en évidence une infiltration plasmocytaire qui représente plus de 10 % des éléments nucléés. Des anomalies morphologiques des plasmocytes sont souvent observées, mais elles ne sont pas indispensables au diagnostic (figure 9.2).

La ponction médullaire permet, en outre, l'analyse moléculaire des plasmocytes, cytogénétique (par techniques de SNP array et/ou de fluorescence *in situ* après hybridation, FISH) et mutationnelle (NGS), dont l'importance pronostique est majeure (*cf. infra*, Facteurs pronostiques du myélome). La biopsie ostéomédullaire est nécessaire si le myélogramme n'est pas contributif. La BOM est recommandée dans le bilan des plasmocytomes supposés « solitaires », pour être certain d'écarter un excès de plasmocytes.

5. Autres éléments biologiques du bilan initial

Ils ont pour but :

- de rechercher une complication : état de la fonction rénale par dosage de la créatinine sérique et calcul de la clairance de la créatinine, dosage de la calcémie pour dépister l'hypercalcémie, et de la calcémie corrigée par l'albumine sérique ; ces deux paramètres seront très régulièrement réévalués dans le suivi des patients ;
- d'apprécier le pronostic (tableau 9.1) : les dosages de la β2-microglobuline sérique (β_2m) (et de l'albumine sérique) et des LDH sériques sont indispensables ;
- de façon rare, d'observer des troubles de l'hémostase (manifestations hémorragiques avec syndrome d'hyperviscosité générant une thrombopathie fonctionnelle, exceptionnellement des troubles de coagulation).

C. Signes radiologiques

1. Techniques radiologiques

Tout patient suspect de myélome multiple doit avoir un bilan évaluant par technique iconographique l'os et la moelle osseuse.

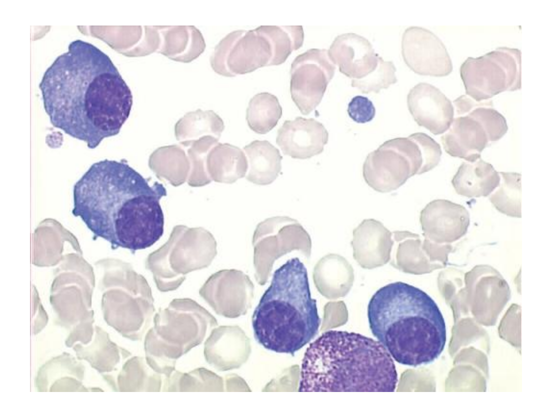


Fig. 9.2. Moelle osseuse au diagnostic du myélome multiple.

Les plasmocytes sont aisément reconnaissables par leur cytoplasme très basophile et leur noyau ovalaire et excentré dans la cellule.

Tableau 9.1. Principaux facteurs de mauvais pronostic*.

Liés à l'hôte	Âge élevé	
Liés à la tumeur	Masse tumorale	neutropénie/thrombopénie plasmocytes circulants
		Lésions lytiques étendues ou compliquées
		insuffisance rénale
	Malignité intrinsèque	Anomalies chromosomiques* dont t(4 ; 14), del(17p)
		Albumine sérique basse
		β_2m sérique élevée
		LDH élevée
		Cytologie plasmoblastique (plasmocytes avec un index mitotique élevé)*
	Traitement	Chimiorésistance primaire

*Analyses réservées à des laboratoires très spécialisés.

Os

La radiologie conventionnelle n'est plus la référence, il sera préféré un scanner faibles doses d'irradiation corps entier **sans injection de produit de contraste**. Mais l'objectif reste le même, évaluer et rechercher des lésions osseuses lytiques du squelette osseux axial corps entier. Dans la radiologie conventionnelle, le bilan comprend des clichés du crâne, du rachis complet, du bassin, du thorax et des grils costaux, de l'humérus et des fémurs. Une douleur osseuse brutale justifiera à tout moment la réalisation d'une nouvelle radiographie sur le site douloureux.

Il n'est pas indiqué d'effectuer une scintigraphie osseuse, car cela marque les ostéoblastes qui sont absents dans le myélome.

Moelle osseuse, statique, tissus mous adjacents et osteopénie

L'imagerie en résonance magnétique nucléaire (IRM) est, ainsi, devenue également un standard de l'iconographie du myélome, et doit systématiquement être réalisée. L'IRM précise, au mieux, le diagnostic des complications ostéoneurologiques, les compressions médullaires ou radiculaires, l'état du mur postérieur de la vertèbre, l'existence d'une épidurite, l'état du cordon médullaire.

Dans le myélome « indolent », il peut mettre en évidence des lésions focales prélytiques (expertise précoce des myélomes multiples à faible masse tumorale où il n'existe pas de lésions osseuses en radiologie conventionnelle) qui classent les patients en indication précoce de traitement pour limiter le risque de complications.

TEP scanner

Il entre, progressivement, dans les recommandations. Il était déjà recommandé dans le myélome non-secrétant pour le suivi, quand aucun des tests biologiques n'est considéré comme mesurable. Il acquiert de l'importance car il pourrait remplacer la partie iconographique des os donnée par la partie scanner du TEP scanner et également celle de l'IRM donnée par la partie TEP. Il va aussi devenir un élément essentiel de l'évaluation de la MRD.

2. Aspect des lésions (figure 9.3)

Les signes radiologiques essentiels sont les lésions ostéolytiques (géodes ou lacunes) et les fractures. Ces anomalies sont souvent associées. Dix à 20 % des patients n'ont pas de lésions



Fig. 9.3. Aspects des lésions osseuses au cours du myélome multiple à l'imagerie.

A, B. Lésions ostéolytiques à l'emporte-pièce de taille et de forme sensiblement identiques. Érosion endostée de la corticale par l'une des lésions ostéolytiques au fémur. C, D. Plasmocytome avec l'aspect caractéristique d'évidement vertébral contrastant avec la préservation intralésionnelle de travées osseuses et l'épaississement cortical de la face antérolatérale du corps vertébral.

osseuses en radiologie standard. L'ostéopénie, quelle que soit son importance, incluant la forme grave, l'ostéoporose, peut être liée au statut du patient préalable au myélome, en lien avec l'âge, mais aussi liée au myélome. Cette ostéopénie myélomateuse est difficile à différencier d'une ostéoporose commune, mais elle n'est plus considérée comme un évènement osseux lié au myélome. Certains patients présentent des lésions osseuses radiologiques qui sont cliniquement asymptomatiques.

L'ostéolyse peut toucher tout le squelette mais prédomine à l'endroit où l'hématopoïèse est plus active, notamment sur le rachis, les côtes, le sternum, le crâne et les extrémités proximales des fémurs et humérus. Au niveau du rachis, l'aspect est volontiers celui d'un tassement, dans la zone lytique, en galette, en coin. L'aspect de tassement des plateaux des vertèbres n'est pas spécifique du myélome. Sur les os longs, courts et plats, on retrouve, avec ou sans fracture, les géodes dites « à l'emporte-pièce » (c'est-à-dire sans liseré de condensation périphérique).

La reminéralisation sous traitement des lésions osseuses spécifiques était historiquement rare, y compris chez les patients répondeurs au traitement, car les patients étaient diagnostiqués avec des pertes osseuses très importantes. Le diagnostic, plus précoce de nos jours, permet de voir des reminéralisations beaucoup plus fréquentes.

D. Formes cliniques

1. Myélome multiple symptomatique

C'est la forme habituelle, définie par une ou plusieurs atteintes dites d'organe (MRE, *myeloma related event*). Il valide un ou plusieurs des critères appelés CRAB, acronyme anglo-saxon correspondant à « hyperCalcémie, insuffisance Rénale, Anémie et atteinte osseuse (*Bone disease*) », selon une classification internationale.

2. Myélome multiple indolent (par définition asymptomatique)

Il se définit par une protéine monoclonale supérieure à 30 g/l et/ou un envahissement médullaire supérieur à 10 % de plasmocytes, mais sans l'atteinte d'organe (absence de critères CRAB). Il est aussi appelé à faible masse tumorale (ou, autrefois, au stade I de la classification pronostique de Durie et Salmon, score qui ne doit plus être utilisé) – ces termes désignent des entités proches sinon identiques.

Il évolue vers un myélome multiple symptomatique avec un temps de progression variable, parfois de plusieurs années.

3. Myélome multiple asymptomatique mais biologiquement actif

Un groupe de myélomes multiples a un profil asymptomatique, faussement considéré de ce fait comme indolent, mais évoluant dans 60 à 80 % des cas vers un myélome avec MRE dans les deux ans, et presque 100 % dans les cinq ans. Ces myélomes sont importants à identifier le plus tôt possible car ils peuvent faire l'objet d'une prise en charge thérapeutique précoce et, ainsi, limiter le risque de MRE. Trois critères, aujourd'hui, sont considérés comme permettant d'identifier ces patients, les sFLC, l'IRM, et la plasmocytose médullaire. Ces critères sont amenés à évoluer mais constituent un complément aux critères CRAB et identifient les patients qui doivent faire l'objet d'une prise en charge thérapeutique.

4. Plasmocytomes solitaires

Il est recommandé de ne retenir, dans ce cadre, que les patients présentant :

- une tumeur plasmocytaire avec absence d'infiltration plasmocytaire médullaire en dehors de ce site ;
- un bilan osseux et une IRM (ou un TEP Scanner) normaux en dehors de l'unique lésion correspondant au plasmocytome (lytique et tumeur si osseux, tissus mous isolés si des tissus mous) ;
- l'absence ou un taux faible d'Ig monoclonale sérique et/ou urinaire, sans effondrement des autres classes d'Ig.

Ces tumeurs sont soit adossées à une lésion ostéolytique, plasmocytome solitaire osseux, ou sans lésion osseuse et dans ce cas le plasmocytome est dit des tissus mous. Ces derniers sont volontiers développés au niveau des voies respiratoires ou digestives supérieures (nasopharynx, sinus). Le pronostic de ces derniers est meilleur du fait d'une moindre tendance à la dissémination. La radiothérapie localisée est le traitement de choix, venant parfois compléter une exérèse chirurgicale plus ou moins complète, sauf si la chirurgie dans le cadre d'un plasmocytome des tissus mous est curative. L'évolution se fera souvent vers l'apparition d'un authentique myélome multiple, ou la réapparition de plasmocytomes solitaires ou multiples (ce dernier groupe est considéré comme à prendre en charge comme un myélome multiple).

5. Formes selon l'immunoglobuline monoclonale

Myélome multiple à chaîne légère

Le myélome multiple à chaîne légère se complique volontiers d'insuffisance rénale, de par la liaison covalente avec la protéine de Tam Horsfall (uromoduline), surtout en présence de facteurs favorisants responsables de déshydratation (hypercalcémie, déshydratation) ou de néphrotoxicité (médicaments, produits de contraste).

Myélome multiple IgD

Les myélomes multiples IgD (2 % des cas) sont presque toujours de type λ, avec sécrétion importante de chaînes légères, ce qui explique une présentation fréquente avec insuffisance rénale, qui en fait le mauvais pronostic.

Les myélomes multiples non excrétant (2 % des cas), biclonaux, sont rares ainsi que d'exceptionnels myélomes multiples à IgM ou IgE. L'Ig monoclonale, parfois, précipite à basse température (cryoglobuline). Il faut, néanmoins, faire attention car le prétendu myélome à IgM est dans plus de 90 % des cas, une maladie de Waldenström avec présentation avec excès de plasmocytes.

6. Myélomes ostéocondensants

Très rares, les myélomes ostéocondensants s'associent à une polyneuropathie dans 30 à 50 % des cas, alors que celle-ci est rare (3 %) dans la forme habituelle du myélome multiple. Cette polyneuropathie, sensitivomotrice, diffuse et progressive, s'intègre, parfois, dans le cadre plus général d'un syndrome POEMS, (Polyneuropathie, Organomégalie, Endocrinopathie, protéine Monoclonale, lésions cutanées [*Skin*]).

7. Leucémie à plasmocytes

La présentation clinique est proche de celle d'une leucémie aiguë, avec anémie et thrombopénie sévères, plasmocytose sanguine supérieure à 2 giga/L ou 20 % des leucocytes, hépatosplénomégalie et fièvre. Le pronostic reste très péjoratif malgré les traitements actuels. Ces critères sont amenés à évoluer, considérant qu'au-delà de 5 % de plasmocytes circulants le diagnostic de P-PCL est retenu. Mais ces recommandations sont encore en cours de validation au niveau international.

II. Diagnostic différentiel

Le diagnostic de myélome multiple est, en règle générale, facile à établir :

- les lésions osseuses font discuter une ostéoporose commune sévère ou un cancer secondaire des os, mais le myélogramme établira le diagnostic. *Attention* à la coexistence MGUS ou myélome indolent et cancer ostéophile (rein, sein, thyroïde, poumon, prostate);
- l'insuffisance rénale est de type tubulaire dans le myélome. Il faut remettre en doute le diagnostic de myélome si profil glomérulaire;
- l'hypercalcémie isolée doit faire discuter une hyperparathyroïdie primitive;
- l'anémie peut être aussi de causes multiples.

La maladie de Waldenström (composant monoclonal IgM), les exceptionnelles maladies des chaînes lourdes, l'amylose primitive et la maladie des dépôts de chaînes légères posent rarement de problème diagnostique (présentation bioclinique différente).

Il en est de même des Ig monoclonales associées aux lymphomes malins non hodgkiniens (organomégalie), à la leucémie lymphoïde chronique (hyperlymphocytose sanguine), de celles rencontrées de façon transitoire au décours d'épisodes infectieux ou de vaccinations, ou associées aux déficits immunitaires.

Le problème majeur du diagnostic différentiel se situe entre les **dysglobulinémies monoclonales de signification indéterminée** (MGUS) et les **myélomes multiples indolents**. Aucun moyen simple ne permet à ce jour de certifier le caractère bénin d'une dysglobulinémie monoclonale, et ce terme doit être abandonné. Seule l'évolution permettra de trancher, l'expansion plasmocytaire médullaire et l'élévation de la protéine monoclonale, *a fortiori* l'apparition de MRE/CRAB et nouveaux critères signant le diagnostic de myélome multiple. En pratique, certains éléments simples ont valeur d'orientation. Les MGUS ont un taux d'Ig monoclonale plutôt faible (< 30 g/l) sans hypogammaglobulinémie sévère, un dosage des sFLC dans la norme ou peu élevé (une protéinurie de Bence-Jones nulle ou minime), une plasmocytose médullaire faible (< 10 %) faite de plasmocytes non dystrophiques. Bien entendu, il n'existe ni douleurs osseuses ni lésions ostéolytiques et le patient ne présente ni anémie, ni insuffisance rénale ou hypercalcémie (sauf à considérer que ces anomalies ont une autre étiologie). Les MGUS sont fréquentes, retrouvées chez 1 à 2 % des sujets de plus de 50 ans. Environ 1 % des patients porteurs d'une MGUS évoluent chaque année vers un authentique myélome multiple (risque de 10 % à dix ans), ce qui justifie le maintien d'une surveillance clinique et biologique régulière. La surveillance biologique consiste à contrôler, habituellement tous les six mois au départ et rapidement annuel, l'hémogramme, la créatinine sérique, la calcémie, les EPS (sauf si à chaîne légère, donc suivis sFLC).

III. Facteurs pronostiques du myélome

Les principaux facteurs de mauvais pronostic sont rapportés dans le tableau 9.1.

Le score de Durie et Salmon est TOTALEMENT abandonné, et ne doit plus être cité, de même la CRP.

Une β_2m sérique élevée, des anomalies chromosomiques des plasmocytes malins, notamment la translocation t(4 ; 14) et la délétion 17p, une albumine sérique basse constituent les facteurs de mauvais pronostic essentiels actuels. La classification pronostique en usage de nos jours est l'index pronostique international révisé définissant, selon la β_2m et l'albumine sérique, les LDH et le profil moléculaire trois stades de gravité croissante (tableau 9.2). Ce test ne doit être utilisé qu'au diagnostic et n'a aucun intérêt dans le suivi, il est non validé à la rechute pour son rôle pronostic.

IV. Principales complications

Elles sont détaillées dans la figure 9.4.

Tableau 9.2. Index pronostique international révisé.

Stade	Critères
I	Tous les marqueurs sont normaux B2m, LDH normaux Absence de l17p et de t(4 ; 14)
III	B2m est ≥ 5,5 mg/l et : – soit les LDH sont élevés – soit présence d'une del17p et/ou d'une t(4 ; 14)

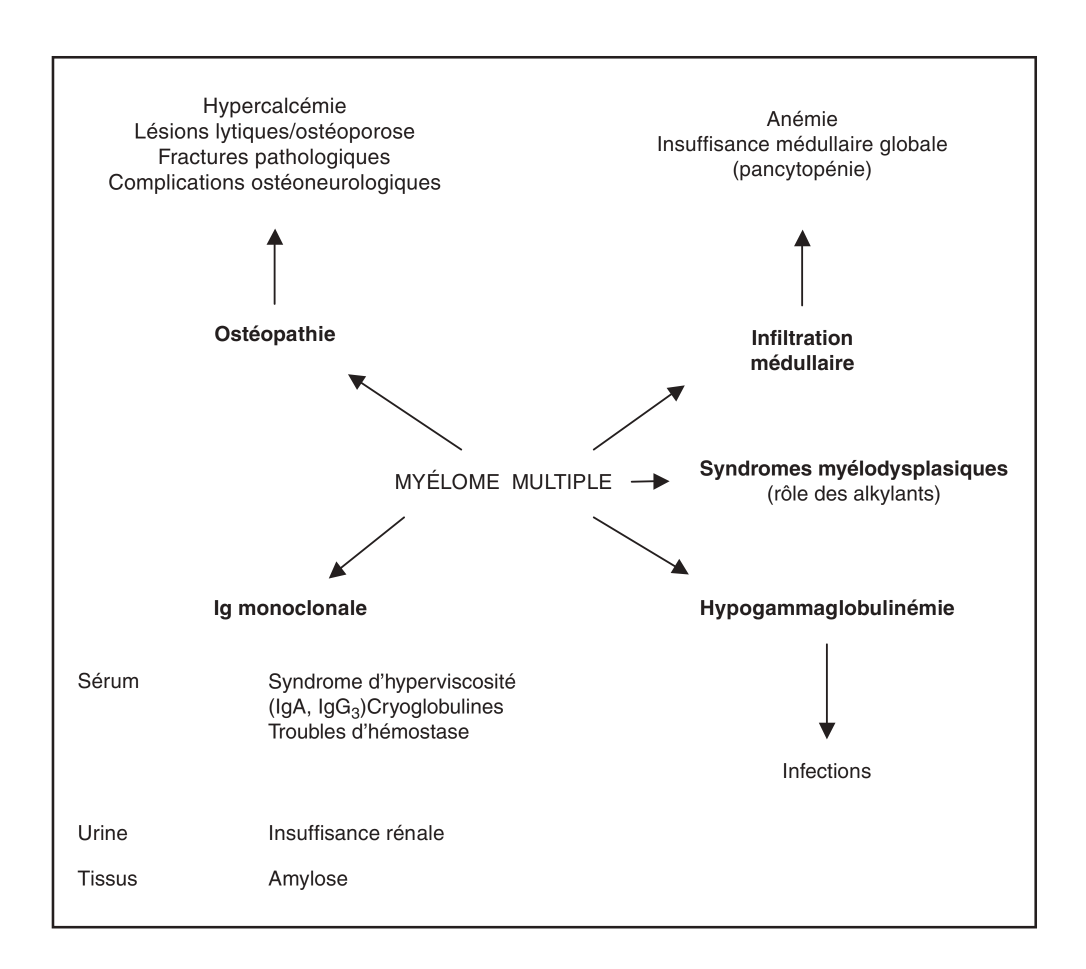


Fig. 9.4. Principales complications du myélome.

Les complications osseuses (fractures pathologiques, compressions radiculaires ou médullaires) et l'hypercalcémie sont fréquentes.

Cinquante pour cent des patients développeront une **insuffisance rénale** au cours de leur maladie. L'insuffisance rénale est surtout le fait d'une tubulopathie liée à la toxicité des chaînes légères d'Ig.

Les infections sont la première cause de décès des patients atteints de myélome multiple. Elles sont favorisées par le déficit des classes normales d'Ig et leur risque est majoré par la chimiothérapie (phases de neutropénie, de lymphopénie, et corticoïdes). Les infections les plus redoutables sont les pneumopathies (également favorisées par les fractures costales et les tassements vertébraux, responsables d'une insuffisance respiratoire restrictive) et les septicémies. Tous les germes peuvent être en cause, avec une prédominance des cocci à Gram positif (pneumocoques) et des bacilles à Gram négatif (infections favorisées par la chimiothérapie).

Le syndrome d'hyperviscosité est rare dans le myélome multiple.

L'amylose AL s'observe dans 5 à 15 % des myélomes multiples avec des manifestations neurologiques (neuropathie périphérique), rénales, cardiaques et synoviales (syndrome du canal carpien).

Les syndromes myélodysplasiques et leucémies secondaires sont rares (2 à 3 % des cas), favorisés par l'usage prolongé des alkylants, de même pour la survenue d'autres cancers solides.

V. Traitement

A. Traitement antitumoral

1. Patients concernés

Il est admis que les myélomes multiples indolents ne justifient pas la mise en route immédiate d'une chimiothérapie. Ces patients feront l'objet d'une surveillance clinique et biologique attentive, la chimiothérapie devenant indiquée en cas d'évolution vers un myélome multiple biologiquement actif, que le patient soit ou pas symptomatique (nouveaux critères de traitement et anciens critères CRAB). Les myélomes multiples symptomatiques justifient d'emblée la prescription d'une chimiothérapie. L'âge très avancé ne doit pas être en soi un motif d'abstention thérapeutique, mais le traitement sera adapté.

2. Médicaments

Les médicaments les plus actifs dans le myélome multiple sont :

- les alkylants : melphalan (Alkéran®) ou cyclophosphamide (Endoxan®) ;
- les corticoïdes (dexaméthasone) ;
- les immunomodulateurs (IMiD®) : thalidomide, lénalidomide (Revlimid®), pomalidomide (Imnovid®) ;
- les inhibiteurs du protéasome ; bortezomib (Velcade®), carfilzomib (Kyprolis®), ixazomib (Ninlaro®) ;
- les anticorps monoclonaux thérapeutiques anti-CD38 (daratumumab (Darzalex®) et isatuximab)

Il faut y ajouter les soins de support, correspondant à des prophylaxies primaires, anti-infectieuses, digestives, thromboemboliques veineuses, et les bisphosphonates (pamidronate, acide zolédronique). Certains patients bénéficient, pour prévenir ou traiter l'anémie, d'un traitement par une EPO recombinante.

3. Indications thérapeutiques

Schématiquement, les patients les plus jeunes (jusqu'à 65–70 ans le plus souvent) font l'objet d'un traitement intensif avec administration de melphalan à forte posologie supporté par une autogreffe de cellules souches du sang périphérique. Les patients les plus âgés, considérés comme non éligibles à l'intensification thérapeutique, reçoivent une chimiothérapie conventionnelle basée sur des associations des classes médicamenteuses précitées.

B. Traitement symptomatique

Il est essentiel et associera de façon variable :

- *le traitement de l'anémie* par une EPO recombinante ou les transfusions ;
- *le traitement des infections* par une antibiothérapie précoce, en évitant si possible les antibiotiques néphrotoxiques. Il n'est pas de pratique courante de prévenir les complications infectieuses par la perfusion d'Ig polyvalentes (sauf si hypogammaglobulinémie profonde, inférieure à 3 g/l avec soit des infections fréquentes soit sévères). La vaccination contre la grippe n'est pas contre-indiquée. Le recours à la vaccination antipneumococcique est recommandé ; il ne faut pas vacciner les patients avec des vaccins dits « vivants » ;
- *le traitement de l'atteinte osseuse :* la chimiothérapie est le plus efficace des traitements antalgiques. Une prise en charge globale de la maladie osseuse myélomateuse est

nécessaire, passant par l'utilisation des bisphosphonates sur un rythme approximatif mensuel, pour une durée qui n'est pas déterminée, au moins la durée du traitement actif. Le contrôle des carences en calcium, vitamine D, de la douleur chronique voir des techniques de stabilisation osseuse notamment vertébrales (vertébroplasties), et enfin le traitement d'une ostéopénie pré existante, est aussi un élément important de cette prise en charge. L'existence des douleurs osseuses doit faire prescrire des antalgiques en quantité suffisante, débutant par le paracétamol mais en n'hésitant pas à utiliser les morphiniques.

- *les bisphosphonates* (pamidronate, acide zolédronique) sont indiqués dans le traitement des épisodes hypercalcémiques (avec une hydratation alcaline, la dexaméthasone), il est recommandé de ne pas les utiliser, d'en diminuer la dose, voire de les remplacer par la calcitonine en cas d'insuffisance rénale car ils peuvent favoriser la tubulopathie myélomateuse. Une lésion lytique à haut risque de fracture, sur un fémur ou un humérus, pourra justifier une chirurgie orthopédique préventive (enclouage centro-médullaire);
- *la radiothérapie* localisée peut être indiquée sur un foyer tumoral particulièrement douloureux ou sur un site douloureux circonscrit, persistant malgré une prise en charge antalgique classique en échec et malgré la chimiothérapie. Une attention particulière doit être portée au fait de ne pas utiliser la radiothérapie en excès car les patients présentent des cytopénies importantes qui grèvent le pronostic dans la maladie avancée, aggravée par l'utilisation itérative de la radiothérapie. La radiothérapie ne devrait donc être utilisée plus qu'exceptionnellement dans le myélome, en tout cas sur la base des développements actuels dans la prise en charge thérapeutique et des soins de support dans le myélome. Cela pourrait évoluer cependant puisque l'on va de plus en plus être en situation d'identifier des lésions résiduelles chimioréfractaires qui peut-être devraient bénéficier d'une radiothérapie. La radiothérapie est par contre une excellente indication d'une lésion limitée non chimiosensible comme dans le cadre d'un plasmocytome;
- *la prise en charge des épidurites et compressions médullaires*, qui sont des urgences avec IRM et avis neurochirurgical les patients nécessitant une laminectomie décompressive volontiers associée à la dexaméthasone à forte posologie. Deux situations, le patient n'est pas ou plus symptomatique et donc la radiothérapie à ce stade est sans intérêt, le traitement du myélome primant; ou le patient est récusé pour la neurochirurgie mais symptomatique et donc il y a une place indiscutable pour la radiothérapie à ce stade avant de commencer le traitement du myélome pour limiter les séquelles neurologiques. Il est important de comprendre que la **radiothérapie n'est, en aucun cas, le traitement de référence et de première intention** des épidurites myélomateuses.
- *la prise en compte du risque d'insuffisance rénale* : elle doit être prévenue par le maintien d'une bonne hydratation alcaline et le traitement des épisodes de déshydratation. Il faut s'abstenir le plus possible de la prescription de drogues néphrotoxiques, prévenir et traiter les épisodes d'hypercalcémie et les infections urinaires. L'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) est contre-indiquée. L'injection de produits de contraste iodés expose au risque d'insuffisance rénale. De rares patients devront avoir recours à l'épuration extrarénale;
- *le traitement de l'hypercalcémie* : les épisodes hypercalcémiques sont devenus moins fréquents, du fait de l'utilisation large des bisphosphonates; l'hypercalcémie est une urgence thérapeutique dont le traitement repose maintenant sur l'hydratation, la dexaméthasone et les bisphosphonates/calcitonine;
- *le traitement du syndrome d'hyperviscosité* par les échanges plasmatiques (plasmaphérèses) et la mise en route rapide du traitement hématologique spécifique.

C. Évolution sous traitement

L'évolution du myélome multiple symptomatique ne se conçoit que traitée. La réponse thérapeutique est jugée sur la disparition des signes cliniques et la réduction des anomalies

biologiques, en particulier du taux de la protéine monoclonale sérique et/ou urinaire (critère usuel de réponse). La réponse complète se définit par la normalisation de la plasmocytose médullaire et la disparition du composant monoclonal en immunofixation. Ce niveau de réponse est maintenant complété par l'étude de la maladie résiduelle comprenant pour le moment une évaluation médullaire et TEP scanner. Les patients répondeurs atteignent une phase d'indolence de la maladie, dite « phase de plateau », correspondant à des niveaux variables de masse tumorale, pendant laquelle la poursuite de la chimiothérapie est possible mais sans toxicité a moyen et long terme ajoutée. Ainsi la poursuite des alkylants est inutile, voire préjudiciable (accroissement du risque de syndrome myélodysplasique secondaire). La « phase de plateau » correspond à une diminution de l'activité proliférante de la tumeur. De durée variable, elle est toujours suivie d'une rechute, justifiant la reprise de la chimiothérapie. Une à six rechutes environ sépareront le diagnostic du décès avec, à chaque reprise évolutive, des réponses plus rares (chimiorésistance) et plus courtes, la dégradation de l'état osseux et la multiplication des complications (figure 9.5). Globalement, la survie médiane des patients est de l'ordre de huit à dix ans.

VI. Conclusion

Le myélome multiple est une affection hétérogène, avec une survie allant de quelques jours à plus de dix ans. Le myélome multiple reste une hémopathie toujours non curable. Les schémas de traitement intensif avec les nouveaux protocoles thérapeutiques, utilisés chez des patients n'ayant pas de facteurs pronostiques défavorables au diagnostic, pourraient permettre des survies très prolongées confinant peut-être à la guérison. Les médicaments les plus récemment introduits, les anticorps monoclonaux thérapeutiques (immunothérapie), participent de façon importante à l'amélioration du pronostic.

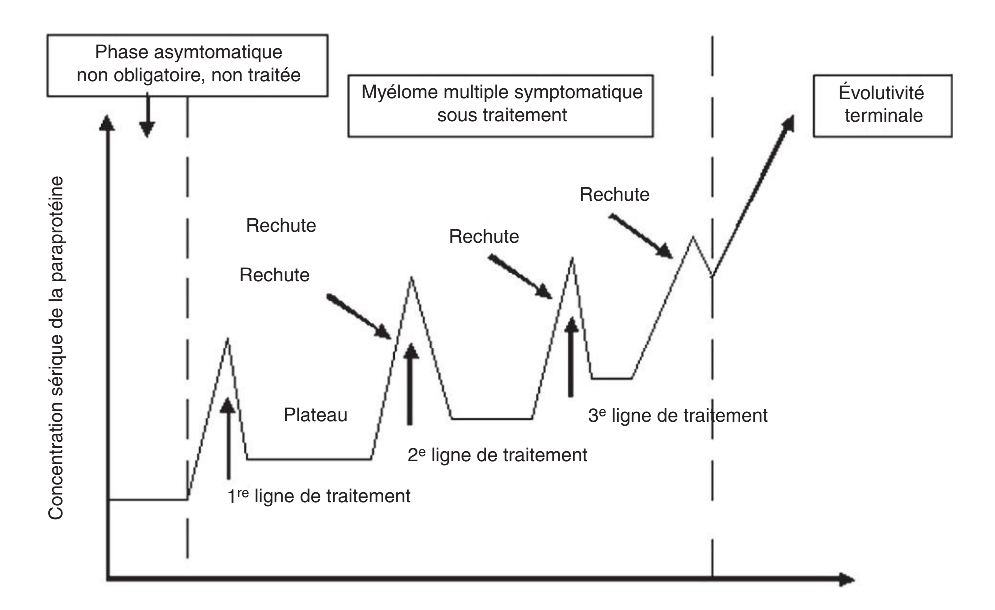


Fig. 9.5. Schéma évolutif classique du myélome multiple.
Une succession de phases indolentes post-thérapeutiques (phases de plateau) et de périodes de reprise évolutive de la maladie se déroule sur une durée variable s'étendant de moins d'un an à plus de dix ans selon les patients.

Points clés

- Le myélome multiple est une hémopathie maligne du sujet âgé (âge médian au diagnostic de 70 ans).
- Dans la forme habituelle, le myélome multiple associe : infiltration plasmocytaire médullaire supérieure à 10 %, présence d'une Ig monoclonale (dans le sérum et/ou les urines), atteinte osseuse et anémie.
- Altération de l'état général et douleurs osseuses sont les signes cliniques le plus fréquemment rencontrés au diagnostic.
- Certaines présentations (20 % des cas de myélomes multiples) sont des situations d'urgence : insuffisance rénale, infection grave, hypercalcémie, complications osseuses, signes de compression médullaire, hyperviscosité ; elles constituent aussi les principales complications de l'évolution de la maladie.
- L'évaluation iconographique de la maladie osseuse myélomateuse est indispensable au diagnostic, de même pour l'évaluation médullaire, des tissus mous et la recherche de localisation extra-médullaires par IRM ou TEP scanner (ce dernier examen a l'avantage de regrouper les deux analyses en un examen)
- Une valeur élevée de la β_2m sérique, les LDH élevés et la présence de certaines anomalies moléculaires sont les principaux facteurs biologiques de mauvais pronostic.
- Les dysglobulinémies monoclonales de signification indéterminée (MGUS) sont des situations non rares après l'âge de 50 ans, ne présentent aucun signe d'atteinte d'organe du myélome multiple ; leur risque d'évolution vers un myélome multiple est de 1 % par an.
- Le traitement antitumoral ne s'adresse qu'aux myélomes multiples actifs, qu'ils soient symptomatiques ou non. Les médicaments essentiels sont les inhibiteurs du protéasome, les IMIds, les alkylants, les corticoïdes, et récemment l'immunothérapie anti-CD38. Les patients de moins de 65–70 ans reçoivent souvent, dans leur traitement initial, une chimiothérapie intensive par le melphalan, supportée par une autogreffe de cellules souches du sang périphérique.
- Le myélome multiple traité évolue habituellement en plusieurs phases de rémission (phases de plateau) et de rechute ; les guérisons restent exceptionnelles, mais la médiane de survie (8 à dix ans) s'allonge avec l'utilisation de nouveaux protocoles thérapeutiques.

CHAPITRE

10

Item 217 – UE 7 Amyloses

I. Épidémiologie
II. Diagnostic
III. Diagnostic différentiel
IV. Pathologies associées et examens complémentaires
V. Manifestations cliniques
VI. Traitement

Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer une amylose de type AA ou AL.
- Citer les principaux organes pouvant être impliqués dans le développement de l'amylose.

Les amyloses sont des pathologies rares liées au dépôt dans différents organes de substance amyloïde constituée de fibrilles ayant une structure particulière faites de feuillets β-plissés. Les mécanismes conduisant à la formation des fibrilles amyloïdes sont variables :

- mutation du gène de certaines protéines dans les amyloses héréditaires ;
- augmentation du taux de la protéine sérique amyloïde A (SAA) du fait d'une inflammation chronique dans les amyloses AA ;
- synthèse d'une chaîne légère monoclonale d'immunoglobuline capable de former des fibrilles dans les amyloses AL.

L'augmentation progressive de ces dépôts va perturber le fonctionnement normal des organes touchés, donnant, suivant les cas, une cardiopathie restrictive, un syndrome néphrotique, une atteinte digestive, hépatique, neurologique, articulaire, musculaire ou cutanée.

Du fait du grand nombre d'organes pouvant être le siège de dépôts, la présentation clinique et le pronostic des amyloses systémiques sont extrêmement variables.

I. Épidémiologie

L'amylose AL systémique est une pathologie rare dont l'incidence est estimée entre six et dix cas par million d'habitants et par an. En France, le nombre de nouveaux cas d'amylose AL est de l'ordre de cinq cents par an. Dans les pays développés, du fait de l'amélioration de la prise en charge des maladies inflammatoires et infectieuses chroniques, l'amylose AL est beaucoup plus fréquente que l'amylose AA (figure 10.1). L'amylose AA reste prédominante dans les pays en voie de développement, le plus souvent associée à des maladies infectieuses chroniques. L'amylose par dépôts de transthyrétine (ATTR) mutée est la plus fréquente des amyloses héréditaires. L'amylose sénile par dépôts de transthyrétine non mutée, responsable d'une atteinte cardiaque souvent associée à un syndrome du canal carpien, chez les hommes âgés, est de plus en plus fréquemment diagnostiquée.

Comme dans le myélome, il existe une prédominance masculine modérée dans l'amylose AL ; l'âge moyen au moment du diagnostic est proche de 65 ans. On retrouve des dépôts amyloïdes peu importants dans 10 à 36 % des myélomes symptomatiques, lorsqu'ils sont recherchés de façon systématique, mais ils sont rarement responsables de manifestations cliniques sévères et ne modifient pas en général l'évolution de maladie myélomateuse.

Hématologie

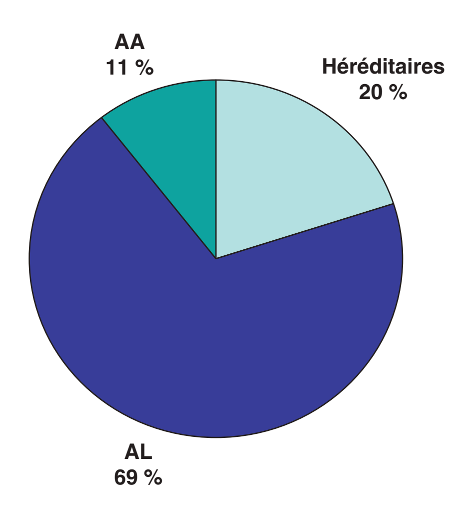


Fig. 10.1. Fréquence des différentes amyloses dans les pays développés.
Exemple de l'Italie : 1 528 patients vus au centre de référence de Pavie.
NB : Incidence des amyloses séniles par dépôt de transthyrétine sauvage non connue.

II. Diagnostic

A. Quand suspecter une amylose ?

Le diagnostic d'amylose AL est souvent retardé du fait des symptômes parfois très divers et souvent peu spécifiques. Il peut être d'emblée suspecté devant la survenue d'hématomes spontanés des paupières ou d'une macroglossie (figure 10.2), mais ces manifestations très évocatrices du diagnostic ne sont présentes que chez 10 à 20 % des patients. Beaucoup plus souvent, les premiers symptômes sont une asthénie et une dyspnée d'effort s'il existe une atteinte cardiaque, et des œdèmes en cas d'atteinte rénale.

Une cardiopathie hypertrophique avec un microvoltage sur l'ECG, un syndrome néphrotique responsable d'œdèmes des membres inférieurs, une polyneuropathie périphérique avec dysautonomie, une hépatomégalie associée à une cholestase anictérique, une baisse du facteur X, une agueusie responsable d'un amaigrissement doivent faire évoquer le diagnostic. Ces signes sont d'autant plus suggestifs qu'ils sont associés et qu'il existe une gammapathie monoclonale.

L'amylose AA sera suspectée chez un patient avec un syndrome inflammatoire chronique, quelle qu'en soit la cause, devant l'apparition d'une protéinurie glomérulaire.

B. Diagnostic positif d'amylose

Il est indispensable de disposer d'une preuve histologique de la présence de dépôts amyloïdes.

Elle peut être obtenue par la biopsie d'un organe atteint (rein, cœur, foie, tube digestif) ou, du fait de la dissémination habituelle des dépôts, par une biopsie de la graisse sous-cutanée ou des glandes salivaires accessoires, plus simples à réaliser et ayant une bonne rentabilité diagnostic.

Le diagnostic est établi par la mise en évidence de dépôts colorés par le rouge Congo, avec biréfringence jaune-vert en lumière polarisée, cette caractéristique étant indispensable pour affirmer l'amylose (figure 10.3). L'anatomopathologiste doit être informé de la suspicion d'amylose pour que la coloration au rouge Congo soit pratiquée et que les prélèvements soient techniqués de façon optimale.

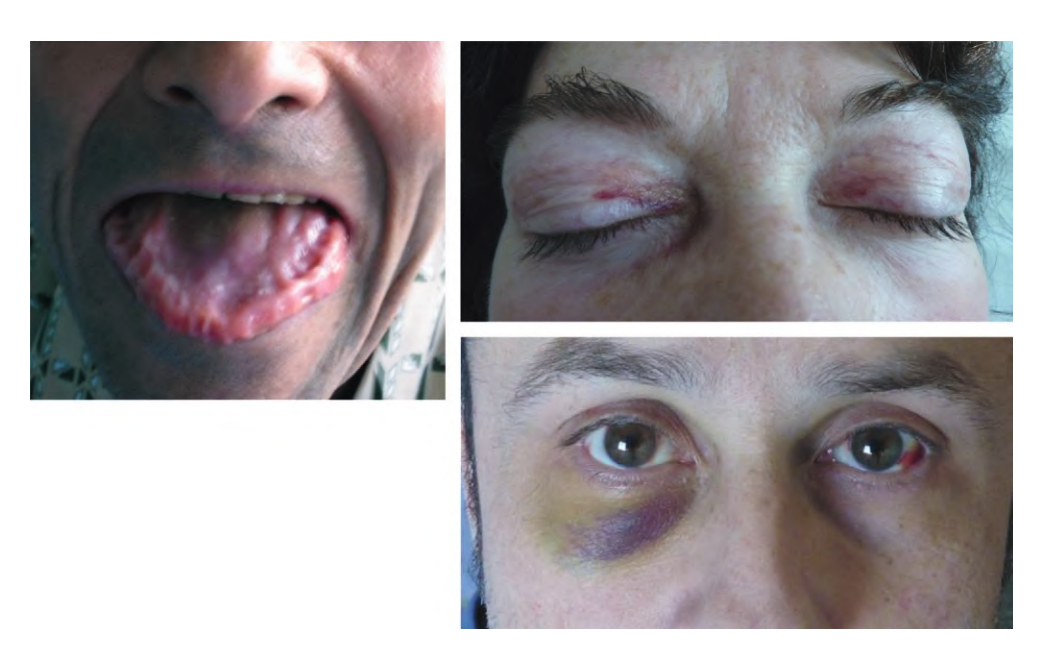


Fig. 10.2. **Macroglossie et hématomes spontanés péri-orbitaires.**

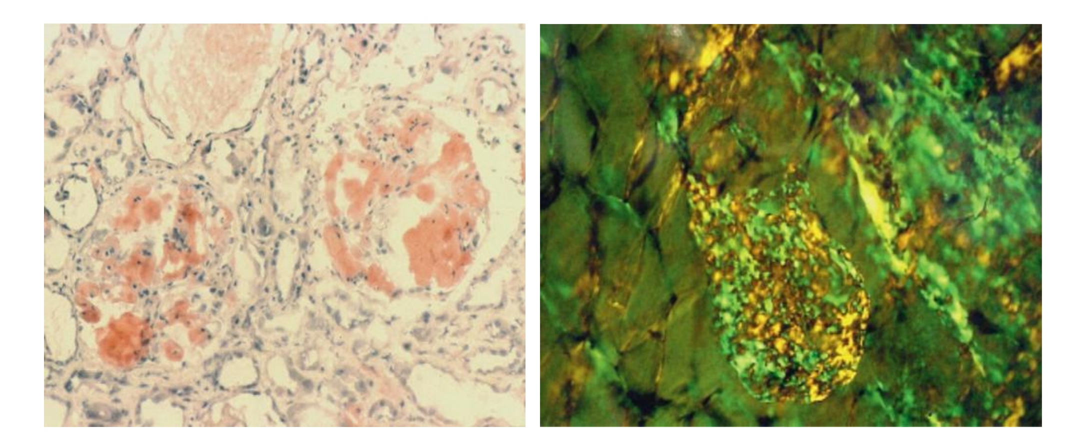


Fig. 10.3. **Biopsie rénale : dépôts amyloïdes diffus avec biréfringence jaune-vert en lumière polarisée.**

C. Diagnostic du type d'amylose

En France, l'amylose AL est la plus fréquente (figure 10.1), mais il faut absolument éliminer les autres formes d'amylose en particulier les amyloses héréditaires et l'amylose cardiaque sénile par dépôts de transthyrétine non mutée. L'existence d'une protéine monoclonale ne suffit pas à confirmer le diagnostic d'amylose AL du fait de la fréquence des gammapathies monoclonales isolées chez les sujets âgés.

L'identification du type d'amylose doit être effectuée par un anatomopathologiste connaissant bien cette maladie et disposant d'anticorps nécessaires à l'identification des amyloses AL (anticorps anti-kappa et anti-lambda qui sont utilisables au mieux en immunofluorescence sur prélèvements congelés), des amyloses AA (anticorps anti-SAA) et des amyloses par mutation de la transthyrétine (anticorps anti-transthyrétine) ou des autres protéines pouvant être responsables d'amyloses héréditaires.

En cas d'impossibilité de typer l'amylose et/ou en cas de suspicion d'amylose héréditaire, il est nécessaire d'envoyer un prélèvement sanguin à un laboratoire spécialisé pour séquençage des principaux gènes responsables d'amylose héréditaire. Devant une amylose cardiaque isolée

chez un patient âgé, il faut faire une scintigraphie osseuse qui montrera une importante fixation cardiaque dans les amyloses séniles et pas dans les autres formes d'amylose.

Les techniques de protéomique en cours de développement devraient permettre d'améliorer l'identification de la nature des dépôts amyloïdes.

III. Diagnostic différentiel

Dans les maladies par dépôts non organisés d'immunoglobuline monoclonale (syndrome de Randall), l'atteinte rénale (insuffisance rénale et/ou syndrome néphrotique) est pratiquement constante, les autres atteintes d'organes sont plus rares. L'isotype des chaînes légères formant les dépôts (non colorés par le rouge Congo) est plus souvent kappa (80 % contre 30 % dans les amyloses AL) et l'association ou l'évolution vers un myélome symptomatique n'est pas rare (contrairement aux amyloses AL).

Devant une cardiopathie hypertrophique, il faut discuter une cardiopathie hypertensive, une cardiopathie restrictive asymétrique, une sténose aortique, une amylose à transthyrétine héréditaire ou sénile, une maladie de Fabry, une sarcoïdose, une hémochromatose.

IV. Pathologies associées et examens complémentaires

A. Amylose AL

Les fibrilles d'amylose AL sont constituées de chaînes légères libres (ou, beaucoup plus rarement, de chaînes lourdes : amylose AH) d'immunoglobulines monoclonales produites par une population monoclonale de cellules B. Cette population est dans environ 90 % des cas plasmocytaires, avec une infiltration médullaire faible (en moyenne 7 %), mais environ 40 % des patients ont plus de 10 % de plasmocytes sur le myélogramme et donc un diagnostic de myélome. L'évolution vers un myélome symptomatique est pourtant rare et le pronostic est bien davantage dominé par le type et l'importance des atteintes d'organe, en particulier cardiaque, que par la nature de la prolifération plasmocytaire responsable de la production des chaînes légères amyloïdogènes. L'hémopathie sous-jacente peut également être une maladie de Waldenström ou un lymphome non hodgkinien B, l'isotype de l'immunoglobuline monoclonale étant alors souvent une IgM. La majorité des patients avec une amylose AL ont un excès de chaînes légères libres monoclonales détectables dans le sérum, associé ou non à une immunoglobuline monoclonale complète.

Il est important de caractériser au mieux la prolifération monoclonale B responsable de la production des chaînes légères amyloïdogènes, par un myélogramme et des radiographies osseuses si la prolifération est plasmocytaire, ou, plus rarement, par le bilan d'une prolifération lymphomateuse (biopsie ganglionnaire et/ou médullaire, imagerie). Dans tous les cas, les examens immunochimiques (électrophorèse sérique et urinaire, immunofixation sérique et urinaire, dosage des chaînes légères libres sériques) sont nécessaires pour identifier et mesurer la protéine monoclonale. Le dosage des chaînes légères libres sérique par néphélométrie à l'aide d'anticorps reconnaissant uniquement les chaînes légères non liées aux chaînes lourdes est l'examen le plus important, puisqu'il permet une quantification précise du taux de la chaîne légère monoclonale qui va permettre de mesurer l'efficacité du traitement. Un taux initial fiable est indispensable puisqu'il sera la référence permettant de guider le traitement ultérieur du patient.

B. Amylose AA

Dans l'amylose AA, c'est l'augmentation prolongée du taux sérique de la SAA secondaire à un syndrome inflammatoire chronique, qui entraîne le développement de l'amylose. Dans les pays industrialisés, 60 % des cas sont liés à un rhumatisme inflammatoire (polyarthrite rhumatoïde, arthrite chronique juvénile, etc.), 15 % à un sepsis chronique (dilatation des bronches, complications infectieuses des toxicomanies intraveineuses ou des paraplégies, ostéomyélites, tuberculose), environ 10 % aux syndromes auto-inflammatoires (dont le principal est la fièvre méditerranéenne familiale) et 5 % aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Un diagnostic précis de la maladie causale, infectieuse ou inflammatoire, est donc indispensable pour proposer un traitement adapté et optimal.

V. Manifestations cliniques

A. Amylose AL

L'amylose AL peut atteindre tous les organes à l'exception du système nerveux central (tableau 10.1).

1. Atteinte rénale

L'atteinte rénale représente la localisation viscérale la plus fréquente, présente chez environ deux malades sur trois. Elle s'accompagne d'une protéinurie généralement abondante, constituée majoritairement d'albumine et responsable d'un syndrome néphrotique chez la moitié des patients. La présence d'une hématurie est inhabituelle et l'hypertension artérielle est rare. Une insuffisance rénale peut être présente dès le diagnostic. La biopsie rénale permet la mise en évidence et le typage des dépôts dans plus de 90 % des cas.

2. Atteinte cardiaque

L'atteinte cardiaque constitue le facteur pronostique majeur.

Elle est présente chez 60 % des patients au moment du diagnostic. Il s'agit d'une cardiomyopathie hypertrophique restrictive, se manifestant initialement par une asthénie et une dyspnée

Tableau 10.1. Répartition des différentes atteintes dans l'amylose AL systémique.

Atteinte cardiaque	61 %
Atteinte rénale	65 %
Atteinte hépatique	21 %
Atteinte neurologique	25 %
Atteinte des tissus mous	26 %
Atteinte du système digestif	23 %

Chez 462 patients français, médiane d'âge de 64 ans [29 ans–90 ans].

d'effort croissante. Elle évolue vers une insuffisance cardiaque restrictive avec adiastolie. Elle s'accompagne d'anomalies de la conduction et de troubles du rythme auriculaires et ventriculaires qui doivent être recherchés par Holter rythmique. Le diagnostic repose sur l'association de signes électrocardiographiques caractéristiques, microvoltage prédominant sur les dérivations périphériques et ondes Q de pseudonécrose dans les dérivations précordiales, et échographiques, avec typiquement un aspect brillant, granité du muscle cardiaque et une hypertrophie concentrique des parois, notamment du septum interventriculaire, souvent associé à un épanchement péricardique et à une dilatation de l'oreillette gauche (figure 10.4). L'IRM permet un diagnostic précoce et une évaluation précise de l'atteinte cardiaque. La mesure des concentrations sériques de troponine et du peptide natriurétique B (BNP) ou de la fraction N-terminale de sa prohormone (NT-proBNP) permet d'évaluer la gravité de l'atteinte cardiaque et d'établir un score pronostique. Les dépôts amyloïdes intéressent parfois les artères coronaires, se manifestant par des symptômes d'insuffisance coronarienne ou un infarctus myocardique.

3. Atteinte du tractus gastro-intestinal

Elle est commune, mise en évidence dans plus de 80 % des biopsies de muqueuse gastrique ou rectale. Souvent asymptomatique, elle peut se traduire par des troubles de la motilité digestive (parfois aggravés par une neuropathie autonome), une malabsorption, des perforations, des hémorragies ou une obstruction intestinale. Une macroglossie est présente dans 15 % des cas (figure 10.2), parfois suffisamment importante pour gêner l'alimentation et obstruer les voies aériennes.

4. Atteinte hépatique

L'hépatomégalie est un symptôme initial dans 30 % des cas, fréquemment associée à une élévation isolée des phosphatases alcalines et des γ-GT, sans ictère et sans symptômes d'insuffisance hépatocellulaire. Il existe une forme rare d'atteinte hépatique avec ictère cholestatique de pronostic extrêmement sévère.

5. Atteinte de la rate

L'infiltration de la rate lorsqu'elle est massive s'accompagne de signes d'hyposplénisme sur le frottis sanguin (corps de Howell-Jolly) et peut être responsable d'une hyperplaquettose.

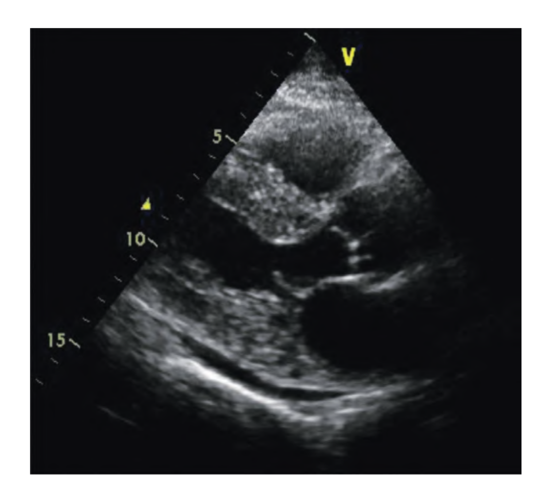


Fig. 10.4. Amylose AL cardiaque.

Échographie cardiaque montrant une hypertrophie pariétale, une dilatation de l'atrium gauche et un épanchement péricardique.

6. Atteinte pulmonaire

L'atteinte pulmonaire est responsable d'une pneumopathie interstitielle, souvent associée à une atteinte cardiaque. Elle peut entraîner une insuffisance respiratoire rapidement progressive. Il existe des formes nodulaires isolées souvent asymptomatiques correspondant à des amyloses AL localisées sans évolution systémique.

7. Atteinte neurologique

L'atteinte neurologique est présente chez environ 20 % des patients. Il s'agit le plus souvent d'une polyneuropathie périphérique sensitivomotrice douloureuse, touchant en premier la sensibilité thermoalgique, d'aggravation progressive et ressemblant à la neuropathie diabétique. L'association à un syndrome du canal carpien est fréquente. Une neuropathie autonome est responsable d'hypotension orthostatique souvent extrêmement invalidante, d'une perte de la sudation, de troubles gastro-intestinaux, d'un dysfonctionnement vésical et d'impuissance ; elle peut être isolée ou associée à la neuropathie périphérique.

8. Atteinte cutanée

Elle prend la forme d'ecchymoses, de papules, de nodules et de plaques atteignant en général la face et la partie supérieure du tronc, plus rarement de lésions bulleuses. Le purpura péri-oculaire est fréquent et très évocateur du diagnostic d'amylose AL systémique (figure 10.2).

9. Manifestations articulaires

Les manifestations articulaires sont marquées par l'installation progressive d'une polyarthropathie bilatérale et symétrique intéressant poignets, doigts, épaules et genoux. Des déformations digitales par infiltration des gaines tendineuses et la présence de nodosités sous-cutanées périarticulaires, responsables au niveau des épaules de l'aspect en « épaulette », sont évocatrices. L'infiltration des ceintures musculaires, qui est communément associée à une cardiopathie amyloïde, se traduit par une hypertrophie d'allure « pseudo-athlétique » d'installation progressive.

10. Autres

L'infiltration de la muqueuse buccale entraîne une sécheresse buccale et une modification du goût pouvant aller jusqu'à l'agueusie complète, entraînant alors une limitation de l'alimentation et un amaigrissement.

L'atteinte des glandes endocrines peut se manifester par un goitre, une insuffisance thyroïdienne ou surrénalienne.

L'amylose AL est associée à un risque de complications hémorragiques potentiellement graves, secondaires à l'infiltration vasculaire, à un déficit en facteur X (plus rarement V ou IX) ou encore à une fibrinolyse accrue.

11. Formes localisées

Il existe également des formes localisées d'amylose AL, liées au dépôt de chaînes légères monoclonales près de leur lieu de synthèse par un clone focal de cellules B monoclonales. L'évolution vers une amylose systémique est exceptionnelle et le pronostic généralement favorable.

B. Amylose AA

1. Atteinte rénale

L'atteinte rénale est pratiquement constante dans les amyloses AA, se manifestant par une protéinurie glomérulaire responsable d'un syndrome néphrotique et évoluant vers une insuffisance rénale terminale, qui est déjà présente au diagnostic chez environ 10 % des patients.

2. Atteinte hépatique

Environ 30 % des patients ont une atteinte hépatique, qui est en général peu symptomatique (hépatomégalie et cholestase anictérique).

3. Autres

Des dépôts amyloïdes sont souvent présents dans la rate, le tube digestif et les glandes surrénales.

Contrairement aux amyloses AL, **le cœur est très rarement atteint**, en général après une longue évolution.

VI. Traitement

A. Traitement spécifique

1. Amylose AL

C'est le nombre et la sévérité des atteintes viscérales, en particulier cardiaque, et non la prolifération plasmocytaire sous-jacente, qui conditionnent le pronostic. La médiane de survie sans traitement efficace de l'ensemble des patients est de l'ordre de douze mois et de cinq mois en cas d'atteinte cardiaque symptomatique. Un diagnostic et un traitement précoces sont donc essentiels. Le but du traitement est de réduire à un taux minimum le taux sérique de la protéine monoclonale responsable des dépôts. Il existe un équilibre entre la formation des dépôts d'amylose et leur élimination par l'organisme. La diminution du taux sérique de la protéine amyloïdogène grâce au traitement déplace l'équilibre vers l'élimination des dépôts, permettant à terme leur régression, souvent après un délai prolongé.

Le traitement est donc celui de la prolifération plasmocytaire, lymphoplasmocytaire ou lymphocytaire sous-jacente, responsable de la production de la protéine monoclonale. Tous les traitements ayant démontré une efficacité dans le myélome (quand la prolifération est plasmocytaire) ou dans les lymphomes et les leucémies lymphoïdes chroniques (quand la prolifération est plutôt lymphocytaire ou lymphoplasmocytaire) peuvent être utilisés, en tenant compte de leur toxicité potentielle et des organes atteints.

La réponse clinique étant souvent lente, l'efficacité du traitement sera régulièrement évaluée par le dosage des chaînes légères sériques et le traitement modifié chez les non-répondeurs d'autant plus rapidement que la maladie est sévère.

La stratégie utilisée actuellement en France [hors programme des ECN] pour les amyloses non-IgM est résumée dans la figure 10.5. Des stratégies utilisant des anticorps reconnaissant les fibrilles amyloïdes ou la protéine SAP sont en cours de développement pour entraîner une élimination plus rapide des dépôts amyloïdes.

2. Amylose AA

Le traitement de l'amylose AA est le meilleur traitement possible de la maladie responsable du syndrome inflammatoire et l'efficacité surveillée au mieux par le dosage de la SAA, ou à défaut des autres marqueurs d'inflammation, en particulier la CRP.

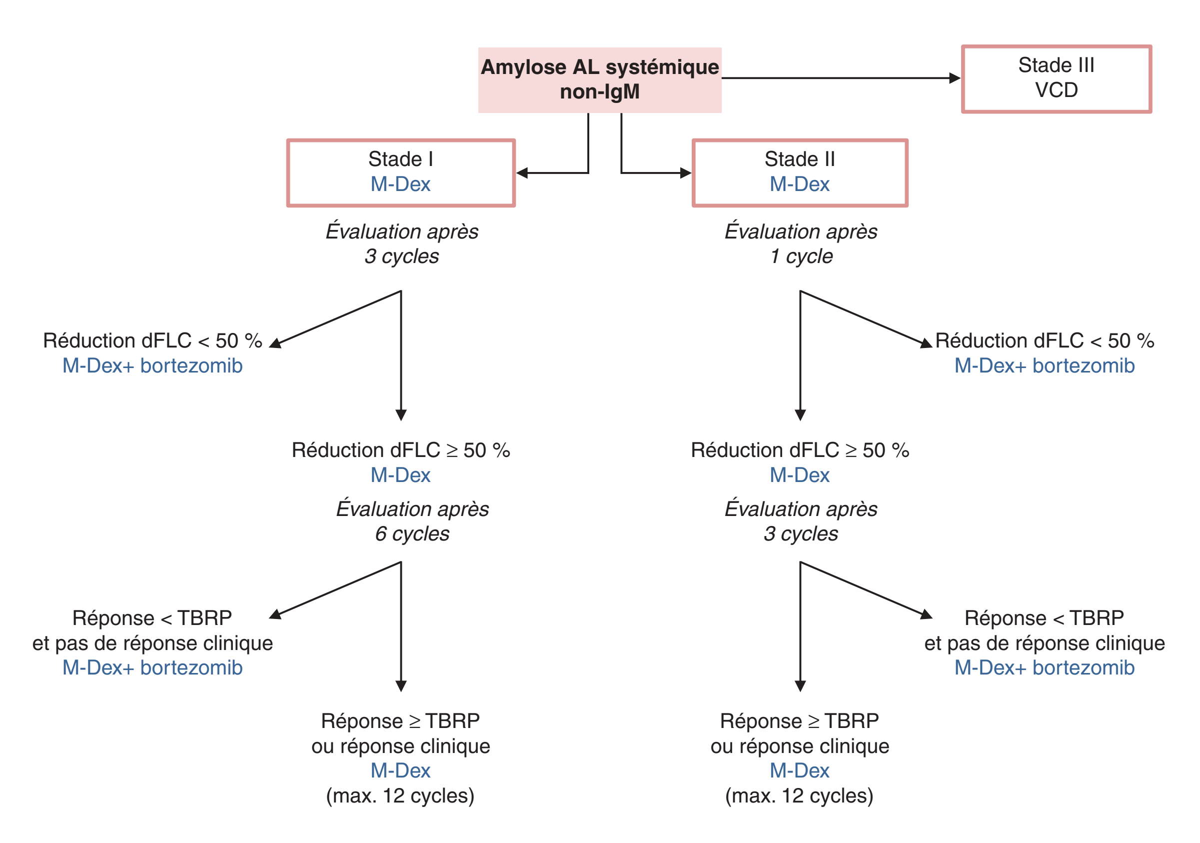


Fig. 10.5. Attitude thérapeutique consensuelle pour le traitement de l'amylose AL en France en fonction du stade de la Mayo Clinic et de la réponse.

M-Dex, melphalan et dexaméthasone per os ; VCD, bortézomib SC, cyclophosphamide et dexaméthasone per os. dFLC, différence entre les taux sériques de la chaîne légère monoclonale et polyclonale.
TBRP (très bonne réponse partielle) : dFLC < 40 mg/l.
Réponse clinique :
– diminution > 30 % du NT-proBNP ;
– ou diminution > 50 % de la protéinurie de 24 heures sans augmentation > 25 % de la créatinine dans le sérum.

B. Traitements symptomatiques des différentes atteintes

Les traitements habituels de l'insuffisance cardiaque (inhibiteurs calciques, bêtabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion) sont peu utiles ou dangereux dans les cardiopathies amyloïdes. Les digitaliques sont à utiliser avec prudence, uniquement en cas d'arythmie rapide. Les médicaments utiles sont les diurétiques de l'anse, furosémide (± thiazidiques) souvent à forte dose avec une adaptation quotidienne en se guidant sur le poids du patient pour éviter surcharge et déshydratation. L'amiodarone est donnée s'il existe des troubles du rythme ventriculaire détectés par Holter rythmique. Les patients en arythmie complète devront absolument recevoir une anticoagulation du fait du risque important de thrombose dans l'atrium gauche dilaté et d'emboles systémiques. L'implantation d'un pacemaker est nécessaire lorsqu'il existe une bradycardie ou des troubles de conduction symptomatiques. La place des défibrillateurs implantables demeure discutée. Enfin, la transplantation cardiaque peut être envisagée chez les patients jeunes avec une cardiopathie très avancée sans autre atteinte d'organe sévère.

Le traitement par diurétique de l'anse est aussi utilisé lorsqu'il existe un syndrome néphrotique et des œdèmes importants. Le recours à l'épuration extrarénale doit être envisagé en cas d'insuffisance rénale terminale. L'embolisation des artères rénales pourra être nécessaire en cas de syndrome néphrotique persistant sévère chez un patient dialysé. La transplantation rénale est envisageable et donne de bons résultats chez des patients sélectionnés.

L'hypotension orthostatique secondaire à la neuropathie autonome peut être extrêmement invalidante. Le traitement associe port de bas de contention, minodrine et fludrocortisone.

Lorsqu'une transplantation d'organe est discutée (cœur, foie, rein), celle-ci doit être absolument précédée ou suivie d'un traitement spécifique de l'amylose de façon à éviter la récidive des dépôts amyloïdes dans l'organe greffé.

Points clés

- Les amyloses, en particulier AL, sont des maladies multisystémiques responsables d'un très grand nombre de présentations cliniques.
- L'amylose AL est une maladie grave, dont le pronostic est conditionné par la sévérité de l'atteinte cardiaque. Les marqueurs d'atteintes cardiaques d'amylose, NT-proBNP ou BNP et troponine permettent d'évaluer la gravité de l'atteinte cardiaque et le pronostic.
- L'association cardiomégalie et microvoltage sur l'ECG est très évocatrice d'amylose cardiaque.
- L'atteinte rénale est la plus fréquente dans les amyloses AL et AA. L'existence d'une protéinurie glomérulaire doit faire évoquer le diagnostic, d'amylose AL s'il existe une gammapathie monoclonale, et d'amylose AA chez un patient porteur d'une maladie inflammatoire chronique.
- Quand il existe une protéinurie importante et une gammapathie monoclonale, l'électrophorèse des protéines urinaires est un examen indispensable pour différencier une protéinurie faite essentiellement de chaînes légères (myélome de forte masse tumorale) d'une protéinurie faite essentiellement d'albumine (néphropathie glomérulaire).
- Dans les amyloses AL, le dosage des chaînes légères libres sériques est absolument indispensable pour le diagnostic, le suivi du traitement et la détection des rechutes.
- Le diagnostic d'amylose est fait au mieux par une biopsie non invasive (graisse sous-cutanée et glandes salivaires accessoires) et la coloration du rouge Congo est la seule spécifique.
- Qu'est-ce qui peut tomber à l'examen ? Du fait du grand nombre d'organes pouvant être atteints dans les amyloses AL, c'est un excellent sujet de dossier transversal (deux dossiers ces dernières années) avec, par exemple, des questions portant sur une insuffisance cardiaque avec troubles du rythme, sur l'exploration d'une protéinurie ou d'une insuffisance rénale et sur une neuropathie périphérique avec dysautonomie. L'amylose AL devra être évoquée dans tout dossier avec une immunoglobuline monoclonale et l'une des nombreuses atteintes décrites ci-dessus, en particulier syndrome néphrotique et cardiopathie restrictive. L'amylose AA sera à évoquer dans un dossier portant sur une maladie infectieuse ou inflammatoire chronique (en particulier polyarthrite rhumatoïde) avec une insuffisance rénale ou une protéinurie.

CHAPITRE

11

Item 216 – UE 7 Adénopathie superficielle

I. Diagnostic d'adénopathie
II. Démarche étiologique
III. Adénopathies chez l'enfant

Objectifs pédagogiques

- Devant une ou des adénopathies superficielles, argumenter les principales hypothèses diagnostiques.
- Justifier les examens complémentaires pertinents.

Les ganglions sont les organes qui drainent la lymphe d'un territoire anatomique, on en compte entre 200–300 dans l'organisme. Une adénopathie est une augmentation de volume pathologique d'un ganglion lymphatique, consécutive à :

- une réaction lymphocytaire et/ou macrophagique à une stimulation antigénique locorégionale ou générale, de nature infectieuse ou tumorale, filtrée par le ganglion ;
- une prolifération tumorale primitive du tissu lymphoïde (lymphome malin) ;
- un envahissement par des cellules malignes non lymphoïdes (métastase ganglionnaire).

La recherche étiologique sera essentielle, à partir de deux situations distinctes selon que l'adénopathie est localisée (un ou plusieurs ganglions dans le même territoire) ou multiple (poly-adénopathie).

I. Diagnostic d'adénopathie

A. Circonstances de découverte

Souvent, l'adénopathie est découverte par le patient lui-même. Sinon, c'est lors d'un examen médical systématique ou orienté (par exemple par une douleur locale ou plus rarement des signes de compression).

B. Diagnostic positif

Il est clinique en présence d'une tuméfaction acquise (> 1 cm) dans l'un des territoires ganglionnaires superficiels : jugulocarotidien, sous-mandibulaire, occipital, sus-claviculaire, axillaire, épitrochléen ou inguinal.

Il faudra *éliminer (on peut s'aider selon les cas d'une échographie)* :

- un lipome (tuméfaction souple ou molle, située sous la peau, stable, souvent en dehors d'un territoire ganglionnaire) ;
- une tumeur parotidienne (au-dessus et en arrière de l'angle de la mâchoire) ;

- une tumeur sous-maxillaire (dans la région sous-mandibulaire, en avant de l'angle et au-dessous du rebord inférieur de la mandibule, accessible à la palpation par voie externe et endobuccale);
- une tumeur de la thyroïde (mobile avec la déglutition);
- des kystes congénitaux au niveau du cou;
- l'hydrosadénite en zone sudoripare, en particulier axillaire : sensible, superficielle et adhérente à la peau;
- une masse vasculaire artérielle (pulsatile);
- une hernie inguinale (impulsive à la toux).

Il faut préciser les caractères sémiologiques de l'adénopathie :

- la taille (exprimée en centimètres);
- la consistance :
  - molle, fluctuante (en faveur d'une suppuration);
  - dure, ligneuse, rocailleuse (en faveur d'un cancer);
  - ferme, élastique;
- la forme : régulière ou non, associée à une péri-adénite;
- le caractère douloureux : spontanément, à la palpation ou dans certaines circonstances comme la classique douleur à l'ingestion d'alcool retrouvée dans certains lymphomes de Hodgkin;
- l'adhérence éventuelle aux plans superficiels et profonds;
- l'état de la peau en regard : normale, rouge, inflammatoire voire ulcérée ou fistulisée.

On fera préciser la date et le mode de début (brutal ou progressif).

Ces caractères seront utiles au diagnostic étiologique, mais il faut insister sur le fait qu'il n'existe aucun signe sémiologique formel de bénignité d'une adénopathie.
Moyen mnémotechnique = Ancienneté Dureté Étendue Nombre Où PériAdénite Taille Infection.

II. Démarche étiologique

A. Éléments de cette démarche

Le diagnostic d'adénopathie posé et ses caractéristiques connues, il faut :

- préciser s'il s'agit d'une adénopathie unique ou d'une poly-adénopathie :
  - l'examen des autres aires ganglionnaires doit être systématique,
  - on précisera le siège et la taille de ces ganglions éventuels sur un schéma daté,
  - on y associera la recherche d'une splénomégalie, d'une hépatomégalie et d'une hypertrophie amygdalienne;
- recueillir des éléments d'interrogatoire et d'examen clinique utiles à la démarche étiologique :
  - les antécédents et le mode de vie : vaccinations, voyages, cancer, médicaments, métier, animaux, tabagisme,
  - une atteinte de l'état général (asthénie, anorexie, amaigrissement),
  - une fièvre, des sueurs voire des frissons,
  - des signes locorégionaux dans chacun des territoires de drainage,
  - des signes cutanés ou osseux, un syndrome anémique et/ou hémorragique;

- pratiquer des examens complémentaires : ces examens sont orientés selon les données cliniques :
  - un *hémogramme* sera pratiquement systématique, à la recherche de signes en faveur :
    - d'une infection : polynucléose neutrophile, syndrome mononucléosique,
    - d'une inflammation : anémie microcytaire ou normocytaire avec vitesse de sédimentation (VS) augmentée,
    - d'une hémopathie ;
  - une radiographie pulmonaire sera souvent utile,
  - d'autres examens seront pratiqués en fonction du contexte :
    - prélèvements bactériologiques,
    - sérodiagnostics,
    - bilan sanguin inflammatoire et hépatique,
    - imagerie : échographie ganglionnaire ou abdominale, scanner.

B. Démarche étiologique en présence d'une adénopathie isolée

L'étude minutieuse du territoire physiologique de drainage lymphatique est alors essentielle à la recherche d'une pathologie infectieuse ou tumorale.

Territoires physiologiques de drainage lymphatique (un lymphome peut toucher tous ces territoires)

- Adénopathie cervicale : cuir chevelu, dents, sinus, ORL, thyroïde.
- Adénopathie sus-claviculaire :
  - à gauche, ganglion de Troisier : tube digestif, reins, testicules, pelvis, abdomen ;
  - à droite : poumon, médiastin ;
  - une étiologie maligne est de loin la plus vraisemblable en présence d'une adénopathie sus-claviculaire.
- Adénopathies axillaires : seins, membres supérieurs, paroi thoracique.
- Adénopathies inguinales : membres inférieurs, organes génitaux externes, anus.

Dans tous les cas, on recherchera, dans la zone drainée et accessible, une tumeur cutanée (mélanome) et une porte d'entrée infectieuse potentielle : plaie, morsure, griffure.

Trois groupes étiologiques prédominent : les infections, les cancers, les lymphomes.

1. Infection

Une infection sera d'autant plus suspectée qu'il existe une porte d'entrée, de la fièvre et un caractère inflammatoire de l'adénopathie (acné chez les adolescents/jeunes adultes).

Les infections à staphylocoque ou streptocoque sont souvent en cause en présence d'une plaie ou d'une infection cutanée (panaris et ganglion axillaire, par exemple).

Parmi les autres causes infectieuses :

- la maladie des griffes du chat (lymphoréticulose bénigne d'inoculation), avec une adénopathie parfois volumineuse et une possible fistulisation ;
- la tularémie après contact avec du gibier ;

- les infections sexuellement transmissibles pour les adénopathies inguinales : syphilis, chancre mou, maladie de Nicolas et Favre ;
- la tuberculose, qui donne souvent une adénopathie « froide » sans signes inflammatoires et évoluant vers la fistulisation (« écrouelle ») ;
- la toxoplasmose, qui peut donner également une poly-adénopathie (atteinte occipitale typique).

La *cytoponction ganglionnaire* avec examen microbiologique pourra être utile pour dépister le germe en cause dans ces adénopathies infectieuses.

2. Cancer

La recherche d'un cancer dans le territoire de drainage doit être pratiquée en second lieu chaque fois qu'une cause infectieuse ne peut être affirmée.

Des examens complémentaires spécifiques seront nécessaires : imagerie, biopsie.

La *cytoponction ganglionnaire* pourra être utile pour affirmer le caractère néoplasique quand le cancer primitif n'est pas encore connu ou pour affirmer une dissémination (on la fait volontiers en cas de suspicion de cancer du sein ou ORL, car alors la biopsie est une contre-indication).

Le tableau 11.1 résume les localisations les plus fréquentes.

3. Lymphome

Le diagnostic de lymphome devra être systématiquement envisagé devant toute adénopathie isolée qui n'a pas fait sa preuve au bout de 4–6 semaines d'évolution. L'atteinte de l'état général (amaigrissement, sueurs ou fièvre) n'est pas systématique et l'hémogramme sera souvent normal, ou ne montrera que des signes indirects inflammatoires.

Les deux examens essentiels sont alors la cytoponction et la biopsie ganglionnaires.

La *cytoponction* a l'avantage d'être facile à réaliser, de donner un résultat rapide et de permettre une étude microbiologique. Une cytoponction normale ne permet cependant pas d'éliminer un lymphome d'une part et, d'autre part, la biopsie du ganglion sera toujours nécessaire pour affirmer le lymphome et préciser son type histologique.

Tableau 11.1. Territoires physiologiques de drainage lymphatique et métastases ganglionnaires de cancers selon ces territoires.

Siège de l'adénopathie	Territoire physiologique de drainage	Métastases ganglionnaires de cancers
Cervical	Cuir chevelu	
	Sphères ORL et stomatologique	Cancers ORL, langue
	Thyroïde	Cancer thyroïde
Sus-claviculaire	Médiastin, poumons	
	Tube digestif (sous-diaphragmatique)	Cancer abdominal ou pelvien, cancer du sein
	Testicules	
Axillaire	Membres supérieurs	
	Seins	Cancer du sein
Inguinal	Périnée : anus, pénis, scrotum, vulve	Cancer des organes génitaux externes, canal anal
	Membres inférieurs	
Quel que soit le territoire de drainage		Mélanome

La *biopsie ganglionnaire* nécessite une organisation préalable, elle peut être réalisée sous anesthésie générale (si profonde) ou locale, de plus en plus par biopsie radioguidée (en sachant que le matériel rapporté est plus petit et peut nécessiter une biopsie exérèse si le diagnostic est incertain). Elle permet une étude histologique mais aussi de l'immunomarquage, de la biologie moléculaire ou la réalisation d'un caryotype. C'est le seul examen permettant la classification histologique du lymphome. Une congélation du tissu tumoral prélevé doit être faite. En cas d'anesthésie générale et de forte suspicion de lymphome, une biopsie ostéomédullaire pourra être associée.

C. Démarche étiologique en présence d'une poly-adénopathie

L'*hémogramme* est l'examen d'orientation principal dans ce contexte. Il peut retrouver :

- des blastes de leucémie aiguë, souvent associés à une anémie et à une thrombopénie ; la prise en charge spécialisée et la réalisation d'un myélogramme sont indispensables ;
- une hyperlymphocytose constituée de lymphocytes morphologiquement normaux, très évocatrice de leucémie lymphoïde chronique (LLC) ; un immunophénotypage des lymphocytes sanguins devra être réalisé ;
- un syndrome mononucléosique révélant souvent une mononucléose infectieuse (avec classiquement fièvre, angine et splénomégalie ; la sérologie EBV sera demandée) ; il peut également être en rapport avec une autre cause : VIH, toxoplasmose (adénopathies cervicales postérieures surtout ; la sérologie sera demandée) ;
- des lymphoplasmocytes évocateurs de maladie de Waldenström (avec VS augmentée) ;
- une plasmocytose modérée évocatrice de virose (rubéole) ;
- des cellules lymphomateuses évocatrices de lymphome avec dissémination sanguine.

Lorsque l'hémogramme n'oriente pas, il faudra rechercher :

- une infection par le VIH ou une toxoplasmose sans syndrome mononucléosique ;
- une syphilis secondaire ;
- une brucellose ;
- une leishmaniose viscérale ;
- une sarcoïdose ;
- un lupus, une polyarthrite rhumatoïde ;
- un médicament (hydantoïnes) ;
- une histiocytose sinusale.

Chacune de ces étiologies aura ses investigations complémentaires propres.

La *biopsie ganglionnaire* reste l'examen de recherche étiologique à pratiquer en l'absence de diagnostic précis.

III. Adénopathies chez l'enfant

La découverte d'adénopathies chez l'enfant est fréquente, en particulier cervicales et principalement l'hiver dans un contexte d'épisodes rhino-pharyngés. Les étiologies les plus fréquentes sont infectieuses. La crainte d'une cause maligne ou liée à une maladie de système doit cependant imposer une démarche rigoureuse et la consultation de spécialistes.

Parmi les causes, on retrouve principalement :

- la mononucléose infectieuse ;
- l'infection à CMV ;

- la rubéole (ganglions occipitaux) ;
- l'infection par le VIH ;
- le syndrome de Kawasaki ;
- les infections à pyogènes ;
- la pasteurellose ;
- la maladie des griffes du chat ;
- la tuberculose.

Points clés

- Toute adénopathie palpable supérieure à 1 cm est pathologique et doit faire rechercher son étiologie.
- Une adénopathie doit faire explorer son territoire de drainage puis faire pratiquer un examen clinique complet et orienté. L'examen d'imagerie simple est à privilégier si doute devant des adénopathies superficielles (échographie).
- Il n'existe pas de critère sémiologique de bénignité d'une adénopathie.
- La plupart des adénopathies sont bénignes et infectieuses, mais toute adénopathie qui persiste au-delà de quelques semaines doit être biopsiée.
- Les adénopathies sus-claviculaires évoquent en premier lieu une étiologie maligne.
- Une adénopathie isolée évoque prioritairement une infection locorégionale, un cancer ou un lymphome.
- Devant une poly-adénopathie, l'examen prioritaire d'orientation est l'hémogramme.
- La ponction ganglionnaire est très utile pour une étude microbiologique, pour dépister un cancer ou évoquer un lymphome.
- La biopsie ganglionnaire sera toujours nécessaire pour affirmer et typer un lymphome.

CHAPITRE
12

Item 316 – UE 9
Lymphomes malins

I. Épidémiologie
II. Physiopathologie
III. Étiologies
IV. Circonstances de découverte
V. Examens nécessaires pour le bilan clinique initial, d'extension et préthérapeutique
VI. Étude du ganglion prélevé
VII. Les différents sous types de lymphomes

Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer un lymphome malin

Les lymphomes constituent des hémopathies lymphoïdes malignes. Ils correspondent donc à des pathologies clonales développées aux dépens de cellules du tissu lymphoïde. Ils peuvent survenir à tout âge. Certaines formes constituent des urgences thérapeutiques comme le lymphome de Burkitt.

On distingue les lymphomes hodgkiniens (LH) antérieurement appelés maladie de Hodgkin des lymphomes malins non hodgkiniens (LNH) qui sont les lymphomes les plus fréquents. Le LH présente des cellules tumorales caractéristiques que sont les cellules de Hodgkin et de Reed-Sternberg. Pour les LNH, on distinguera donc les LNH-B au dépens des lymphocytes B correspondant à 85 % des LNH et les LNH-T et NK au dépens des lymphocytes T ou NK qui correspondant à 15 % et dont la physiopathologie reste encore mal comprise et de mauvais pronostic.

I. Épidémiologie

Les LNH représentent le sixième cancer, en France, avec la survenue de 17 000 nouveaux cas par an et avec une augmentation constante de l'incidence.

Les LH sont plus rares, représentant environ 1 900 nouveaux cas par an en France avec une incidence de 3 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants.

La médiane d'âge des LNH est de 60 ans alors que celle des LH est de 27 ans. Pour les LH, il existe donc un pic d'incidence chez l'adulte jeune, faisant de ce lymphome, le cancer le plus fréquent chez les personnes de moins de 40 ans.

II. Physiopathologie

Les LNH sont regroupés dans la classification actuelle de l'Organisation mondiale de la santé révisée en 2016. Trois notions sous-tendent la physiopathologie et la classification des lymphomes :

- un lymphome est développé à partir d'un équivalent normal d'une cellule du tissu lymphoïde; ainsi, la catégorie de la prolifération lymphomateuse répondra aux critères de différenciation et d'activation du type de cellule lymphoïde impliquée;
- des anomalies génétiques sous-tendent la transformation maligne et dérégulent l'homéostasie cellulaire; pour les lymphomes B, des translocations récurrentes sont très souvent mises en évidence et ont donc une importance diagnostique;
- les entités sont définies, identifiant des proliférations lymphomateuses, répondant à des aspects histopathologiques, immunophénotypiques, cytogénétiques et moléculaires spécifiques ainsi qu'une évolution clinique caractéristique.

III. Étiologies

Quatre-vingt-dix à 95 % des lymphomes sont sporadiques sans agent étiologique associé. Pour le reste des lymphomes, les étiologies retrouvées sont des :

- agents infectieux bactériens ou viraux développés dans les différents sous-types de LNH;
- causes d'immunosuppression;
- déficits constitutionnels (maladie de Wiskott-Aldrich, ataxie télangiectasie);
- déficits immunitaires acquis :
  - VIH,
  - immunosuppresseurs dans un contexte de greffe d'organe;
- pathologies auto-immunes (maladie de Gougerot-Sjögren, polyarthrite rhumatoïde, lupus).

Des études plus récentes montrent que les antécédents familiaux d'hémopathies constituent un facteur de risque de survenue de lymphome. Des études génétiques ont également mis en évidence des polymorphismes constitutionnels de susceptibilité au lymphome. Cependant, ces données ne débouchent actuellement pas sur des propositions de dépistage génétique spécifique.

Concernant les facteurs environnementaux des études statistiques montrent un risque accru de développement de lymphomes en cas d'exposition aux pesticides (agriculteurs, viticulteurs). Cela peut déboucher sur des procédures de reconnaissances de maladies professionnelles.

IV. Circonstances de découverte

La suspicion de diagnostic peut être évidente devant une adénopathie tumorale ou des symptômes beaucoup plus complexes, le tissu lymphoïde s'intégrant à de nombreux tissus.

- Hypertrophie tumorale du tissu lymphoïde :
  - adénopathie(s) tumorale(s) périphérique(s); dans ce cadre, les caractéristiques de l'adénopathie sont d'emblée suspectes :
    - sa taille importante (supérieure à 2 cm),
    - elle est ferme, non inflammatoire, non adhérente aux plans superficiels et profonds,
    - elle est indolore (sauf les exceptionnelles adénopathies douloureuses à l'ingestion d'alcool dans le LH),
    - elle est non satellite d'une porte d'entrée infectieuse ou d'une lésion tumorale locorégionale (qui doit être recherchée),
    - elle est non contemporaine d'un épisode fébrile transitoire,
    - son ancienneté est supérieure à un mois;
  - atteinte de l'anneau de Waldeyer : hypertrophie amygdalienne, base de langue, atteinte du cavum : présence d'une masse asymptomatique, dysphagie, odynophagie, dysphonie, otalgie réflexe…;
  - atteintes ganglionnaires profondes responsables d'un syndrome compressif : atteinte ganglionnaire médiastinale, abdominale;

Tableau 12.1. Échelle de l'OMS de l'état général ou « Performans Status (PS) ».

0	Activité normale.
1	Activité physique diminuée mais patient ambulatoire et capable de mener un travail.
2	Malade ambulatoire et capable de prendre soin de lui-même mais incapable de travailler. Alité ou en chaise moins de 50 % de son temps de veille.
3	Capable seulement de quelques soins, alité ou en chaise de plus de 50 % de son temps de veille.
4	Alité en permanence. Nécessite une aide permanente.

  - bilan d'une splénomégalie ;
  - bilan d'une hépatomégalie ;
  - atteinte du tissu lymphoïde de tissus extra-ganglionnaires : tube digestif (bilan de diarrhée, hémorragie digestive…), atteinte ORL (sinus, thyroïde, glandes salivaires, annexes de l'œil…), atteinte pulmonaire, atteinte neurologique (LCR, encéphale, paires crâniennes), cutanée, osseuse, gonadique.
- Anomalie sur la NFP : anémie, leucopénie, thrombopénie par le biais d'une atteinte médullaire lymphomateuse. Présence de cellules lymphomateuses circulantes sur le frottis sanguin.
- Signes généraux :
  - baisse de l'état général : asthénie ; l'état général sera à définir selon l'échelle d'activité de l'OMS ou de Karnofsky (tableau 12.1) ;
  - fièvre, fébricules au long cours : défini comme étant ≥ à 38 °C pendant plus de 8 jours sans cause infectieuse retrouvée ;
  - amaigrissement de plus de 10 % du poids du corps ;
  - sueurs profuses notamment nocturnes ;
  - bilan de prurit pour le LH.
- Perturbation du bilan biologique :
  - syndrome inflammatoire inexpliqué ;
  - élévation du taux de lactate déshydrogénase (LDH) en sachant que ce marqueur n'est absolument pas spécifique d'un diagnostic de lymphome ;
  - syndrome d'activation macrophagique ;
  - syndrome de lyse tumorale.
- Trois tableaux d'urgence révélateurs sont à connaître :
  - syndrome cave supérieur rapidement progressif (œdème « en pèlerine », turgescence des jugulaires, circulation veineuse collatérale thoracique, orthopnée) ;
  - masse abdominale d'évolution rapidement progressive, notamment révélatrice d'un lymphome de Burkitt chez l'enfant ou l'adulte jeune (douleurs abdominales, syndrome occlusif, compression). Il sera important de documenter dans ce cadre un syndrome de lyse tumorale spontanée ;
  - syndrome neurologique de compression radiculo-médullaire.

V. Examens nécessaires pour le bilan clinique initial, d'extension et préthérapeutique

A. Bilan clinique

- Recherche des antécédents.
- Antécédents familiaux, fratrie.
- Pathologies dysimmunitaires, prise de médicaments immunosuppresseurs.

- Comorbidités notamment cardiaques pouvant contre-indiquer la chimiothérapie.
- État général.
- Indice de performance défini par l'échelle de l'OMS de 0 à 4 (tableau 12.1).
- Examen clinique avec schéma daté.
- Il est important de noter l'intérêt d'une évaluation gériatrique spécialisée pour la personne âgée qui présente un lymphome.
- Signes généraux : fièvre, perte de poids, sueurs profuses appelées « symptômes B ».

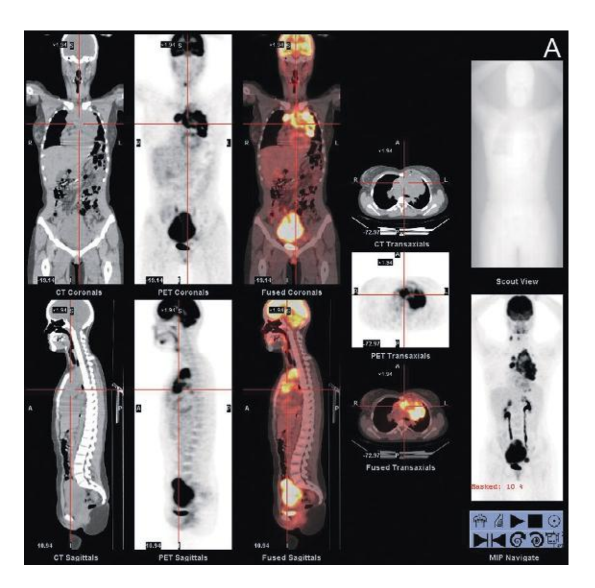
B. Bilan d'extension

- Radiographie pulmonaire de référence.
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien à la recherche de localisation ganglionnaire ou extra-ganglionnaire profonde.
- Examens dirigés en fonction de la localisation et symptômes : examen ORL complet en cas d'atteinte amygdalienne ; IRM cérébrale en cas de troubles neurologiques ; endoscopie digestive en cas de symptômes digestifs…
- Tomographie par émission de positons (TEP) : important dans le bilan initial et dans l'évaluation des thérapeutiques des lymphomes agressifs (figure 12.1) et des LH. Il est également plus récemment pratiqué dans le cadre du bilan diagnostic des lymphomes folliculaires.
- Ponction lombaire pour évaluer la protéinorachie et l'étude cytologique du LCR. Réalisée systématiquement dans les lymphomes agressifs au diagnostic.
- Biopsie ostéomédullaire et myélogramme pour rechercher une localisation médullaire. Actuellement, lorsque le bilan d'extension dans le cadre d'un LH est réalisé avec un TEP-scanner, ce qui est obligatoire, il n'est plus nécessaire de réaliser une biopsie ostéomédullaire lors du bilan d'extension, les données du TEP-scanner étant suffisantes.
- Hémogramme avec le frottis sanguin à la recherche d'un envahissement lymphomateux circulant pouvant être complété par un immunophénotypage sur sang pour typer la population pathologique.
- Bilan biologique avec :
  - ionogramme sanguin, créatininémie, uricémie, phosphore, calcémie ;
  - électrophorèse des protéines (existe-t-il un pic monoclonal, une hypo-albuminémie ?) ;
  - bilan hépatique ;
  - bilan de coagulation ;
  - marqueur pronostique : LDH, B2 microglobuline ;
  - bilan sérologique : hépatite B et C et HIV (après information du patient) ;

Ce bilan d'extension permettra d'évaluer le stade du lymphome selon la classification de Ann Arbor (tableau 12.2).

C. Examens préthérapeutiques

- Cardiaque : ECG, échographie cardiaque.
- Fertilité : prévoir la préservation de la fertilité (CECOS et discussion de cryoconservation ovarienne, œstroprogestatifs ± analogue de la LHRH).
- Examen pulmonaire avec une EFR et DLCO en cas de traitement de chimiothérapie nécessitant de la bléomycine (essentiellement les traitements des LH).



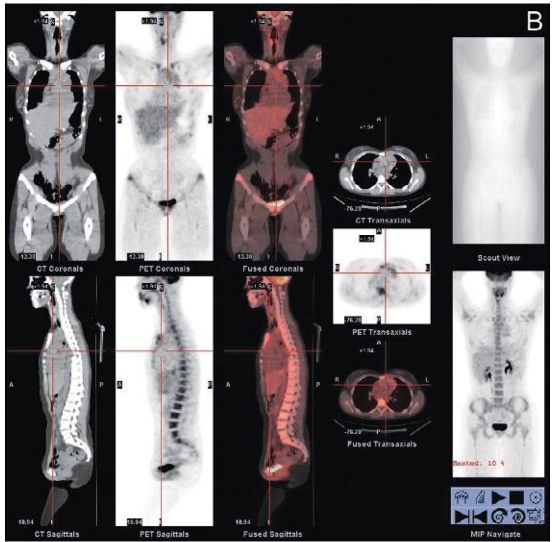


Fig. 12.1. La tomographie par émission de positons (TEP), couplée à la tomodensitométrie (TDM), étudie le métabolisme cellulaire par la détection de traceurs radioactifs préalablement injectés par voie intraveineuse. Il s'agit le plus souvent du fluorodésoxyglucose (18F-FDG), qui étudie le métabolisme glucidique. Cet examen permet d'affiner le bilan d'extension des lymphomes au diagnostic et une évaluation plus fine de la réponse au traitement. A. Patiente de 18 ans présentant un lymphome non hodgkinien à grandes cellules de type B avec deux facteurs de mauvais pronostic selon l'IPI (stade IV d'Ann Arbor et LDH élevées) : lors du bilan d'extension initial, la TEP met en évidence une hyperfixation intense mais hétérogène en regard de la masse médiastinale antérieure, prédominant à gauche, s'étendant depuis la région rétroclaviculaire jusqu'à la hauteur du ventricule gauche, des adénopathies jugulo-carotidienne droite, sous-claviculaire gauche et médiastinales ; il existe également une hyperfixation intense, en regard d'une masse pelvienne, et des hyperfixations sur une seconde masse tissulaire de la fosse iliaque gauche et des deux surrénales. B. Même patiente, un mois plus tard, après deux cures d'immunochimiothérapie : diminution très importante de la fixation de la masse médiastinale, disparition des hyperfixations ganglionnaires jugulocarotidienne droite, sous-claviculaire gauche et médiastinales, mais également des hyperfixations pelviennes et surrénaliennes ; la persistance d'une hyperfixation, même modérée, de la masse médiastinale peut traduire une réponse partielle (critère de Cheson 2014) à mi-chemin du traitement d'induction — la réponse complète a pu être obtenue au terme du traitement.

Tableau 12.2. Classification de Ann Arbor.

Stade I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire. IE : atteinte localisée d'un seul territoire extra-ganglionnaire.
Stade II	Atteinte de deux ou plusieurs aires ganglionnaires du même côté du diaphragme.
Stade III	Atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme.
Stade IV	Atteinte extra-ganglionnaire avec une atteinte ganglionnaire à distance ou plusieurs atteintes extra-ganglionnaires.

VI. Étude du ganglion prélevé

Le diagnostic est le plus souvent porté sur un ganglion par prélèvement chirurgical. Une cytoponction ne suffit pas pour faire un diagnostic. Pour les localisations profondes notamment, il est, parfois, possible de faire une microbiopsie radioguidée percutanée, sachant qu'il est nécessaire d'avoir un prélèvement représentatif. Il n'est, cependant, pas nécessaire de faire réaliser des curages extensifs par le chirurgien car cela n'a aucun rôle thérapeutique et peut, au contraire, être délétère car cela retarde le début de la chimiothérapie ou entraîne des complications infectieuses locales après chimiothérapie.

Comme expliqué précédemment, les lymphomes sont avant tout des pathologies ganglionnaires et l'analyse de la structure complète du ganglion est importante pour le diagnostic précis : il est préférable de biopsier un site ganglionnaire plutôt qu'une localisation extra-ganglionnaire. De même, il faudra également biopsier le ganglion qui est le plus pathologique. Cela peut être guidé par le TEP-scanner.

Il est important de signaler que le ganglion doit être acheminé rapidement au laboratoire d'anatomie pathologique en général frais pour la réalisation de l'ensemble des examens (mise en culture pour la cytogénétique, congélation d'un fragment pour l'analyse moléculaire, apposition sur lame pour l'analyse cytologique, fixation dans du formol pour l'analyse histologique). La classification OMS 2016 comporte plus de 60 sous-types de lymphomes. Il faut donc que le sous-type de lymphome soit caractérisé très précisément par des données de morphologie (anatomo-pathologie), des données de cytologie (taille des cellules…), des données immunophénotypiques (marqueurs de différentiation) et cytogénétique (présence de translocation par exemple).

A. Examen morphologique

- Analyse histologique de l'architecture de la prolifération lymphomateuse : respect de l'architecture du ganglion normal avec un aspect nodulaire, effacement complet de l'architecture normal du ganglion avec une infiltration diffuse.
- À plus fort grossissement, analyse de la morphologie des cellules (taille, mitose, chromatine).

B. Analyse cytologique

L'analyse histologique est complétée et précisée par une apposition du tissu tumoral sur une lame permettant une analyse cytologique précise des cellules lymphomateuses.

C. Analyse immunophénotypique

- Réalisable sur le bloc tumoral fixé correspondant à un examen d'immunohistochimie. Il permet de rechercher les marqueurs de différentiation (CD, cluster de différentiation) qui permet de distinguer les sous-types de lymphome. L'analyse immunophénotypique peut également être réalisée après cytométrie en flux sur les cellules en suspension à partir du ganglion, du sang, de la moelle.
- Marqueur diagnostique : CD45 marqueur lymphoïde, CD20 marqueur des lymphocytes B, CD3 marqueur des lymphocytes T. Puis au minimum CD10, CD5, CD23 pour permettre de différentier les lymphomes à petites cellules B. Autres marqueurs diagnostiques possibles comme ALK pour les lymphomes anaplasiques.
- Marqueur étiologique : exemple de l'EBV (EBER, LMP).

D. Analyse cytogénétique

Des anomalies chromosomiques peuvent alors survenir notamment des translocations pouvant être récurrentes dans certains lymphomes.

E. Analyse moléculaire

Les lymphomes malins sont des pathologies clonales : les cellules lymphomateuses sont toutes issues du même clone. Il est possible par biologie moléculaire de mettre en évidence un réarrangement clonal commun au niveau des gènes, par exemple, ceux des immunoglobulines.

VII. Les différents sous types de lymphomes

A. Les lymphomes Hodgkiniens

Il existe un pic de fréquence chez le jeune de 15 à 35 ans puis un second pic d'incidence chez le sujet âgé vers 70 ans.

Au diagnostic, les stades localisés sont les plus fréquents avec des atteintes plutôt sus-diaphragmatique avec souvent une atteinte médiastinale (figure 12.2) qui peut être compressive : présence d'un syndrome cave supérieur, épanchement péricardique souvent réactionnel.

Des atteintes, plus étendues, sont plus rares au niveau sous-diaphragmatique (ganglionnaire, splénique) ou viscéral (foie, poumon, os, médullaire…).

Sur le plan anatomopathologique (figure 12.3), on retrouvera deux grands sous-types (scléro-nodulaire ou à cellularité mixte) et deux sous-types plus rares (déplétion lymphocytaire, prédominance lymphocytaire) et la présence de cellules Sternberg ou de Hodgkin. Les cellules de Sternberg correspondent à des cellules géantes binucléolées. Leur phénotype est CD20-, CD30+ et CD15+. Dans environ 20 % des cas, on retrouve l'expression de l'EBV.

Dans les formes localisées (stade I, II de la classification de Ann Arbor), les facteurs pronostiques sont l'âge, le nombre d'aire ganglionnaire atteinte, la vitesse de sédimentation, le rapport médiastino-thoracique et la présence de symptômes B.

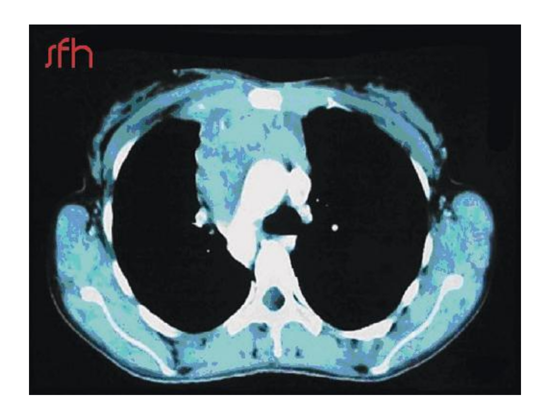


Fig. 12.2. Scanner thoracique avec injection : multiples adénopathies latéroaortiques gauches et de la loge thymique (lymphome de Hodgkin).

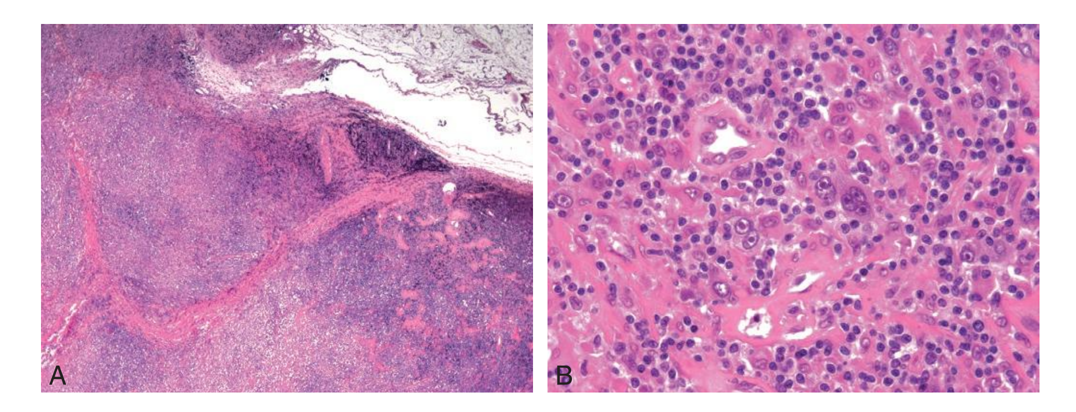


Fig. 12.3. Lymphome de Hodgkin : aspects histologiques (coloration HES).

A. Histologie d'un ganglion axillaire au faible grossissement : longues bandes de fibrose délimitant des nodules cellulaires (× 25). B. Au fort grossissement, on observe des cellules de Sternberg (grande taille, noyau volumineux parfois bi- ou plurinucléé, volumineux nucléoles) entourées de nombreux lymphocytes (× 400).

Dans les formes disséminées (stade III, IV), les facteurs de plus mauvais pronostic sont l'âge au diagnostic > 45 ans, le sexe masculin, le stade IV, l'hémoglobine < 10,5 g/dl, l'albumine < 40 g/l, la lymphocytose < 600/mm^3, la leucocytose > 15 000/mm^3.

B. Les lymphomes à petites cellules B

Ils correspondent aux lymphomes folliculaires, de la zone du manteau, de la zone marginale et au lymphome lymphocytique.

1. Les lymphomes folliculaires

Second sous-type de LNH après les lymphomes diffus à grandes cellules B, ils représentent 25 % des lymphomes.

Cliniquement, ils ont typiquement une évolution indolente puisque la médiane de survie est actuellement supérieure à 15 ans.

La survenue du lymphome est donc, le plus souvent lente, avec parfois des adénopathies notamment profondes de volume important pauci-symptomatique. Les formes disséminées sont très fréquentes avec des tableaux de poly-adénopathies superficielles et profondes, alors que le patient garde un très bon état général. Les atteintes viscérales sont possibles (stade IV) notamment au niveau médullaire.

La biopsie ganglionnaire montre une prolifération d'architecture nodulaire et des cellules se développant aux dépens de centre germinatif des ganglions (figure 12.4).

L'aspect cytologique montre des petites cellules dites clivées parfois de plus grandes cellules ou des formes mixtes.

L'analyse phénotypique montre l'expression du CD20, CD10+, CD5– et l'expression de Bcl6 un marqueur du centre germinatif.

L'examen cytogénétique retrouve la présence d'une translocation t(14;18) qui juxtapose le gène de la chaîne lourde des immunoglobulines et l'oncogène anti-apoptotique Bcl-2 (transcrit IgH-Bcl2) L'expression de Bcl-2 en immunohistochimie est positive.

Des critères de traitement ont été élaborés correspondant à la recherche de forme dite de forte masse tumorale. Les critères pronostiques seront l'âge > 60 ans, un taux d'hémoglobine < 12 g/dl, la présence d'un envahissement médullaire, une masse ganglionnaire de plus de 6 cm et une augmentation de la B2-microglobuline.

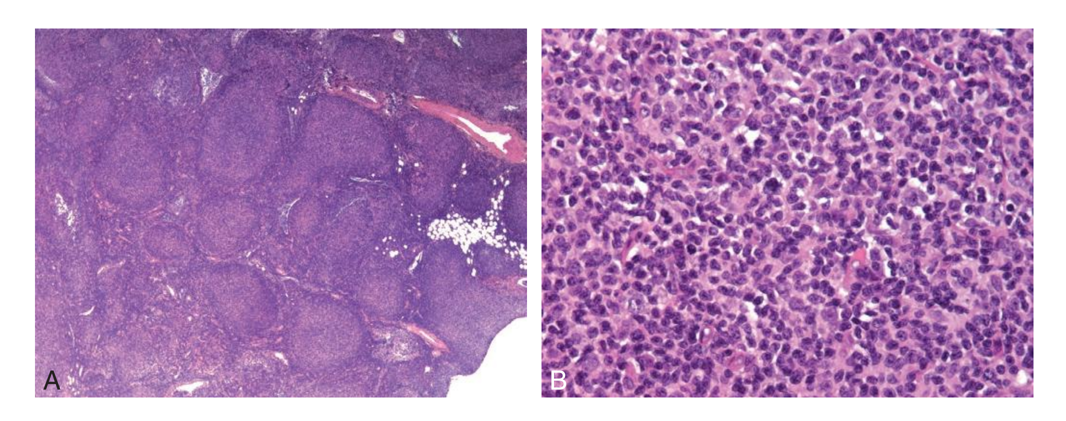


Fig. 12.4. Lymphome folliculaire : aspects histologiques (coloration HES).

A. Histologie d'un ganglion au faible grossissement : nombreux follicules sur toute la surface ganglionnaire (× 25). B. Les cellules des follicules sont presque toutes de petite taille, avec un noyau dense ; seules quelquesunes sont plus grandes, avec un noyau plus clair (× 400).

2. Les lymphomes de la zone du manteau

Représentant 3 à 10 % des LNH, il se développe à partir de la zone du manteau. La prolifération sera, dans un premier temps, nodulaire avec la persistance d'un centre germinatif résiduel puis diffus.

L'examen cytologique montre des cellules B de petite taille avec d'autres variantes parfois plus grandes. Ces cellules expriment le CD20, sont CD10–, CD5+, CD23–.

La cytogénétique retrouve une translocation récurrente t(11;14) juxtaposant le gène des chaînes lourdes des immunoglobulines au gène de la cycline D1 appelé Bcl-1 (chromosome 11). La cycline D1 est donc surexprimée et doit être recherchée en immunohistochimie sur le bloc fixé (cycline D1+).

Les atteintes souvent disséminées, à la fois ganglionnaires et extra-ganglionnaires, avec des localisations fréquentes au niveau digestif (polypose lymphomatoïdes), médullaire et sanguin.

Le pronostic de ces lymphomes est mauvais impliquant la nécessité de protocoles de chimiothérapie intensifs réalisés pour les patients.

3. Les lymphomes de la zone marginale

La zone marginale est retrouvée, physiologiquement, au niveau des ganglions en périphérie de la zone du manteau, à la frontière de la pulpe blanche et de la pulpe rouge et associée à la muqueuse réalisant le tissu appelé MALT (*Mucosae Associated Lymphoma Tissue*).

Au niveau du diagnostic, l'aspect sera celui d'un lymphome nodulaire au début puis diffus, fait de petites cellules exprimant le CD20 sans expression du CD5, CD10 et CD23.

Les patients pourront présenter une localisation extra-ganglionnaire dans le cadre d'un lymphome de MALT, un lymphome splénique de la zone marginale ou une forme ganglionnaire.

Lymphome de MALT

Pour les lymphomes de MALT, les localisations les plus fréquentes sont situées au niveau digestif notamment au niveau de l'estomac. D'autres atteintes d'organe sont possibles (côlon, intestin grêle, thyroïde, cutanée, palpébral, parotide, poumon…).

On retrouve une association à des agents infectieux comme *Helicobacter pylori* pour la localisation gastrique, *Borrelia burgdorferi* pour les localisations cutanées, *Campylobacter jejuni* pour les atteintes du grêle.

Cela a des conséquences thérapeutiques car l'éradication de ces germes peut entraîner la disparition du lymphome de MALT, forme de LNH très indolente.

Lymphome de zone marginale ganglionnaire

Les formes ganglionnaires sont moins indolentes et peuvent nécessiter de traitement de polychimiothérapie.

Lymphome de la zone marginale splénique

- Lymphomes très indolents pouvant être associés à des localisations médullaires et parfois sanguines. Sur le frottis sanguin, il peut être mis en évidence des lymphocytes d'aspect villeux.
- Peuvent être associés au virus de l'hépatite C qui est à rechercher systématiquement. Le traitement de l'hépatite C peut également guérir le lymphome.
- En cas de splénomégalie symptomatique ou de cytopénie lié à l'hypersplénisme, les patients peuvent bénéficier d'une splénectomie (qui est d'ailleurs fréquemment diagnostique et thérapeutique).

4. Les lymphomes lymphocytiques

Il s'agit de la forme purement ganglionnaire sans hyperlymphocytose de la leucémie lymphoïde chronique qui correspond à une infiltration diffuse du ganglion par des lymphocytes monoclonaux CD20+, CD5+, CD10–, CD23+, comme dans la LLC et dont la prise en charge rejoint, d'ailleurs, celle de la LLC.

C. Les lymphomes diffus à grandes cellules B

Ils représentent la majorité des patients (35 % des LNH) avec, sur le plan clinique, une présentation agressive. La prise en charge doit être rapide.

La biopsie ganglionnaire mettra en évidence une prolifération de grandes cellules ayant une prolifération importante qui détruise l'architecture normale du ganglion (figure 12.5). Ces cellules vont exprimer le marqueur B, CD20.

On définit au diagnostic un score pronostic appelé IPI (*Index Pronostic International*) à partir du stade de Ann Arbor (stade I-II versus III-IV), de l'état général du patient selon l'échelle de l'OMS (0–1 *versus* 2–4) et du taux de LDH (normal *versus* anomal).

Le traitement est basé sur la polychimiothérapie (CHOP) et les anticorps monoclonaux anti-CD20.

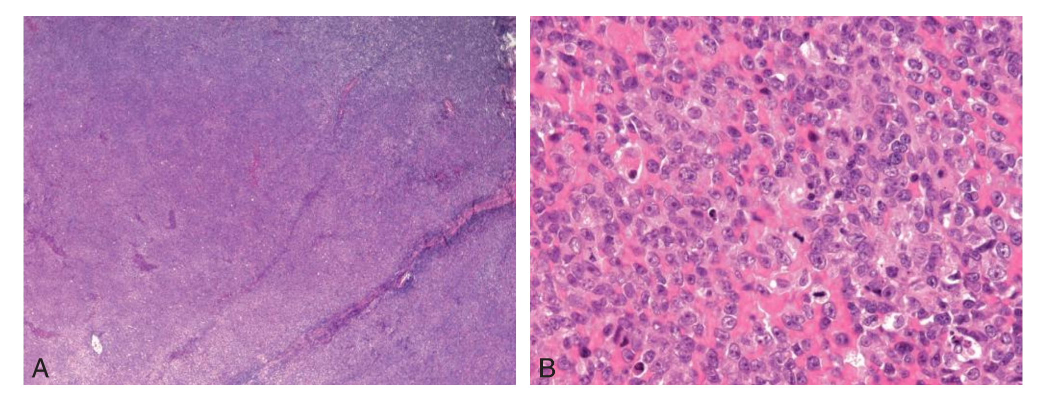


Fig. 12.5. Lymphome diffus à grandes cellules B : aspects histologiques (coloration HES).

A. La prolifération cellulaire lymphomateuse a totalement envahi le ganglion, de manière diffuse, entraînant la disparition (destruction) de l'architecture ganglionnaire (× 25). B. Les cellules lymphomateuses ont une grande taille et un noyau avec une chromatine claire contenant un ou plusieurs nucléoles ; de nombreuses mitoses sont visibles (× 400).

D. Les lymphomes de Burkitt

Peu fréquents, mais à ne pas méconnaître, car il s'agit d'une urgence thérapeutique.

La prolifération a une morphologie diffuse par des cellules de taille moyenne issues du centre germinatif ayant un taux de prolifération extrêmement élevé. Les cellules expriment le CD20, le CD10 mais pas Bcl-2.

L'analyse cytogénétique retrouve la présence de translocation récurrente entre le chromosome 8 où se situent l'oncogène c-myc et le gène de la chaîne lourde (t(8;14)) ou légère (t(2;8) ; t(8;22)) des immunoglobulines.

Il existe, en Afrique, des formes endémiques liées à EBV. En Europe, 30 % des lymphomes de Burkitt expriment EBV. Ce sous-type histologique est fréquent chez les patients HIV.

La masse tumorale peut être impressionnante (syndrome compressif) notamment au niveau de la région iléo-cæcale. Il est important

- d'éviter d'effectuer une exérèse chirurgicale complète de ces masses (ex : tumeur iléo-cæcale du jeune adulte) car cela va retarder le traitement de chimiothérapie et surtout la masse peut repousser à l'identique en moins d'une semaine. Une biopsie représentative la moins invasive possible est suffisante ;
- de vérifier l'absence d'envahissement médullaire et méningé au diagnostic (facteur pronostique) ;
- de gérer la lyse tumorale spontanée ou sous chimiothérapie (syndrome de lyse) compte tenu de la forte prolifération cellulaire.

Avec des protocoles de chimiothérapie intensive, lorsqu'ils sont parfaitement appliqués, le pronostic des lymphomes de Burkitt est bon. En cas de présentation blastique, ils correspondent à une LAL3.

E. Les lymphomes T

Ces LNH représentent 15 % des lymphomes. Ils vont exprimer les marqueurs T comme le CD3. Il existe de nombreux sous types. Au sein des lymphomes T, on distingue les lymphomes anaplasiques qui peuvent présenter les marqueurs T ou qui sont de phénotype nul. Les lymphomes anaplasiques qui expriment la protéine ALK ont la particularité d'avoir un bon pronostic par rapport aux autres LNH-T. En fonction du contexte, on peut demander la sérologie des rétrovirus HTLV1, agents étiologiques de leucémies/lymphomes T que l'on retrouve chez les patients originaires de zone d'endémie du virus (Japon, Caraïbes, Afrique Noire intertropicale).

F. Les lymphomes lymphoblastiques

Il s'agit de prolifération immature de blastes lymphoïdes au niveau ganglionnaire essentiellement de phénotype T qui correspondent à des formes purement ganglionnaires de leucémies aiguës lymphoblastiques dont ils partagent la prise en charge.

Points clés

- Bilan anatomopathologique (type précis de lymphome diagnostiqué)
- Bilan d'extension clinico-biologique et éléments pronostique (ex : IPI pour les lymphomes diffus à grandes cellules B)
- Bilan préthérapeutique (fertilité avec CECOS (Centre d'étude et de conservation des oeufs et du sperme humains) ou discussion congélation ovarienne, bilan cardiaque, bilan gériatrique, pose de la VVC (Voie veineuse centrale))
- Information du patient (dispositif d'annonce)
- Définition de la thérapeutique essentiellement basée sur la chimiothérapie et l'utilisation d'anticorps monoclonaux dans les lymphomes B. La radiothérapie est actuellement utilisée, essentiellement, dans les formes localisées de LH. La stratégie de traitement est adaptée aux facteurs pronostiques initiaux. Le traitement est validé en concertation pluridisciplinaire (RCP). Il est fréquent de proposer au patient de participer à des études thérapeutiques après informations et signature d'un consentement éclairé. La surveillance post-thérapeutique est importante pour détecter les rechutes et rechercher les séquelles des traitements utilisés. Avec les stratégies de traitement actuelles, 90 % et 65 % des patients porteurs respectivement d'un LH et d'un lymphome diffus à grandes cellules B peuvent être guéris. L'évolution clinique du lymphome folliculaire est caractérisée par de multiples rechutes mais avec les évolutions thérapeutiques, la médiane de survie de patient est proche de 15 à 20 ans.



This page intentionally left blank

CHAPITRE

13

Item 213 – UE 7 Syndrome mononucléosique

I. Hémogramme et examen du frottis sanguin
II. Étiologies
III. Évolution

Objectifs pédagogiques

- Argumenter les principales hypothèses diagnostiques devant un syndrome mononucléosique.
- Justifier les premiers examens complémentaires les plus pertinents.

Le syndrome mononucléosique est une hyperlymphocytose polymorphe, bénigne, fréquente, le plus souvent asymptomatique. Le diagnostic repose sur l'hémogramme et l'examen du frottis sanguin, ainsi que sur la réversibilité des anomalies de la lignée lymphoïde en quelques semaines.

Les principales étiologies du syndrome mononucléosique sont la mononucléose infectieuse (MNI), l'infection à cytomégalovirus (CMV) et la toxoplasmose. La primo-infection VIH peut aussi se manifester par un syndrome mononucléosique.

I. Hémogramme et examen du frottis sanguin

A. Hémogramme

L'hémogramme montre une hyperleucocytose modérée (jusqu'à 30 giga/l), composée, par définition, de plus de 50 % de lymphocytes et de plus de 10 % de grandes cellules lymphoïdes, polymorphes, hyperbasophiles. Ces cellules, appelées aussi cellules lymphoïdes atypiques ou grandes cellules mononucléées bleutées, correspondent à des lymphocytes T cytotoxiques activés en réponse à un pathogène, le plus souvent viral. Dans la forme habituelle et non compliquée, les autres paramètres hématologiques de l'hémogramme sont normaux ou peu modifiés. En particulier, une thrombopénie modérée peut être observée.

B. Examen du frottis sanguin

Il confirme le syndrome mononucléosique en mettant en évidence plus de 10 % de cellules lymphoïdes polymorphes hyperbasophiles morphologiquement anormales (figure 13.1) :

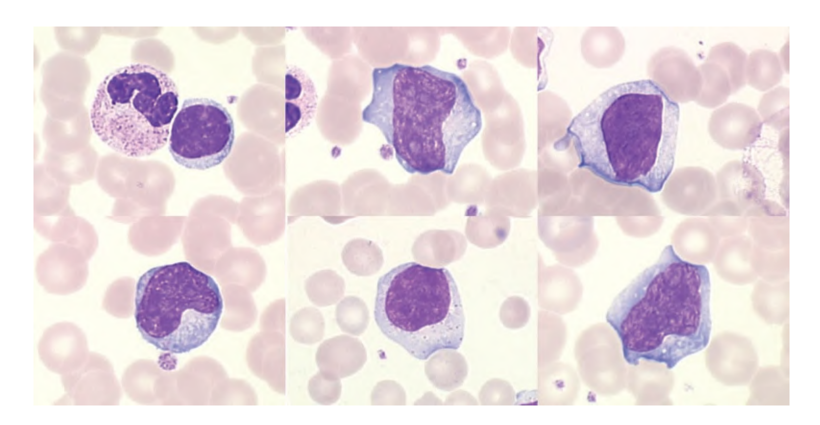


Fig. 13.1. Lymphocytes stimulés hyperbasophiles chez un patient atteint de mononucléose infectieuse. À côté d'un polynucléaire neutrophile, on observe un lymphocyte normal (en haut à gauche) et diverses cellules plus grandes, polymorphes en taille et en morphologie, avec un noyau de forme variable et un cytoplasme plus ou moins basophile (bleuté).

- cellules de taille petite, moyenne et grande ;
- noyau de contour régulier ou non, avec une chromatine dense « mature » ;
- cytoplasme abondant, de basophilie variable, parfois intense ou formant un liseré bleu à la périphérie de la cellule.

Le polymorphisme cellulaire, avec des aspects s'étendant de celui proche du lymphocyte normal au grand lymphocyte au cytoplasme hyperbasophile, est essentiel au diagnostic. Ces anomalies sont spontanément régressives en quelques semaines. L'examen du frottis ne détecte pas de cellules leucémiques immatures et les autres cellules (non lymphoïdes) du frottis sanguin sont morphologiquement normales.

Dans cette forme de diagnostic évident, la réalisation d'un myélogramme n'est pas justifiée.

Aucun diagnostic différentiel n'est à évoquer devant cette hyperlymphocytose polymorphe. En effet, l'aspect cytologique d'une leucémie aiguë lymphoblastique est une population lymphoïde immature monomorphe, et celui d'un syndrome lymphoprolifératif chronique, notamment de la leucémie lymphoïde chronique, est une hyperlymphocytose mature monomorphe.

II. Étiologies

Trois causes sont fréquentes : la mononucléose infectieuse, l'infection à CMV et la toxoplasmose. La primo-infection VIH est rare mais doit être recherchée si le contexte est évocateur.

A. Mononucléose infectieuse

La mononucléose infectieuse (MNI) est la cause la plus fréquente de syndrome mononucléosique. Elle est liée à une primo-infection par le virus Epstein-Barr (EBV). Ce virus à ADN a un fort tropisme pour les cellules épithéliales et les lymphocytes B. Il infecte les lymphocytes B en se fixant sur son récepteur membranaire, la molécule CD21 puis entraîne leur prolifération. L'infection primaire déclenche une réponse immunitaire humorale et cellulaire. La réponse humorale n'a pas d'efficacité anti-infectieuse vis-à-vis de l'EBV mais permet le diagnostic de l'infection par l'analyse du profil sérologique anti-EBV montrant la positivité des IgM puis IgG anti-EBV. La réponse cellulaire permet le contrôle de l'infection et de l'expansion des lymphocytes B infectés. Elle consiste en une expansion polyclonale transitoire de lymphocytes T cytotoxique $CD8^+$ qui explique l'hyperplasie ganglionnaire et le syndrome mononucléosique.

L'EBV est transmis par voie salivaire. Après contage salivaire, il infecte l'épithélium oro-pharyngé et le tissu lymphoïde amygdalien. L'infection par l'EBV a lieu le plus souvent pendant l'enfance mais dans les pays de niveau socio-économique élevé, la primo-infection est parfois retardée à l'adolescence ou chez l'adulte jeune. Alors que la primo-infection par l'EBV est le plus souvent asymptomatique chez l'enfant, environ un tiers des adolescents développent une MNI qui survient, après une durée d'incubation de deux à six semaines.

1. Présentation clinique

Dans la forme typique

Le diagnostic doit être évoqué devant la présence de signes généraux avec fièvre et syndrome pseudo-grippal (asthénie, myalgies). L'examen clinique met en évidence :

- une angine érythémateuse, érythématopultacée ou pseudomembraneuse et épargnant la luette, parfois sévère et de type ulcéro-nécrotique ; un purpura pétéchial du voile du palais est parfois présent ;
- des adénopathies prédominant dans les aires cervicales y compris postérieures ;
- une splénomégalie modérée et/ou une hépatomégalie, inconstantes ;
- un exanthème avec rash du visage ou une éruption maculeuse inconstants et parfois provoqués par la prise d'ampicilline.

Dans les rares formes compliquées

- Anémie hémolytique auto-immune (AHAI) caractérisée par la positivité du test de Coombs direct et la présence d'agglutinines froides.
- Thrombopénie auto-immune.
- Pancytopénie, habituellement modérée ; exceptionnellement, aplasie médullaire.
- Atteinte neurologique avec neuropathie périphérique ou syndrome de Guillain-Barré, méningite ou encéphalite.
- Hépatite aiguë.

Chez l'immunodéprimé

La symptomatologie est souvent grave chez le sujet atteint de déficit immunitaire cellulaire inné sévère, en particulier, chez le jeune garçon atteint de déficit immunitaire lié à l'Xq25 (*X-linked Lymphoproliferative syndrome*) ou après transplantation d'organe ou greffe de moelle osseuse. La mise en évidence de la primo-infection par l'EBV ou de sa réactivation repose sur la mesure de la charge virale EBV. Le traitement relève d'une prise en charge spécialisée.

2. Arguments biologiques

L'hémogramme et l'examen du frottis sanguin montrent la présence d'un syndrome mononucléosique.

Certains examens ne font que suggérer le diagnostic de mononucléose infectieuse :

- une cytolyse hépatique modérée ;
- un MNI-test, ou test rapide d'agglutination sur lame d'hématies formolées par le sérum du patient (recherche d'anticorps hétérophiles non spécifiques) ; c'est un test qui manque de sensibilité.

Le diagnostic d'infection par l'EBV est affirmé par le profil sérologique anti-EBV. Les anticorps les plus précoces sont les IgM dirigées contre les antigènes capsidiques VCA (*Virus Capsid Antigen*) et les IgG anti-antigènes EA (*Early Antigen*). Les IgG dirigés contre les antigènes nucléaires EBNA (*Epstein-Barr Nuclear Antigen*) sont plus tardifs, ainsi que les IgG anti-VCA. Le diagnostic de primo-infection par l'EBV est affirmé par la positivité des IgM anti-VCA en

l'absence d'anticorps IgG anti-EBNA. On obverse aussi une ascension du taux d'IgG anti-EBV à deux examens successifs La présence des anticorps IgG anti-EBNA est le témoin d'une infection ancienne.

B. Infection à CMV

C'est la seconde cause des syndromes mononucléosiques. Le CMV est un virus à ADN de la famille des Herpès virus, transmis par contact cutané ou muqueux direct avec des excretas des patients infectés (urines, salive, lait maternel, sécrétions cervicales, sperme). L'adulte excrète le virus dans l'urine et la salive pendant des mois après l'infection. Celui-ci persiste ensuite à l'état de latence, et peut être excrété à nouveau en cas d'immunodépression. La transmission congénitale se fait *in utero* par voie transplacentaire hématogène (1 % des nouveau-nés) ou lors de l'accouchement ou de l'allaitement Le virus est excrété pendant plusieurs années à la suite d'une infection congénitale. Enfin, le risque de transmission transfusionnelle est maintenant prévenu par la déleucocytation.

1. Présentation clinique

Chez le sujet immunocompétent

La primo-infection est asymptomatique dans la majorité des cas. Plus de 50 % de la population est porteuse du virus. L'incubation est de trois semaines. Le diagnostic doit être évoqué devant toute fièvre prolongée de plus de deux semaines avec splénomégalie, ictère ou cytolyse biologique et parfois des signes pulmonaires dont une toux souvent sèche et quinteuse. Il n'y a ni angine ni adénopathie.

Chez la femme enceinte et le nouveau-né

Même si l'expression clinique est bénigne chez la mère, il existe un risque d'infection sévère chez le fœtus : mort fœtale *in utero*, hypotrophie, prématurité, maladie des inclusions cytomégaliques (associant hépatosplénomégalie, ictère, purpura thrombopénique, microcéphalie, choriorétinite, retard mental) ou maladie à révélation tardive dans l'enfance (surdité, troubles du comportement). La séroconversion maternelle impose une prise en charge médicale spécialisée.

Chez l'immunodéprimé

La primo-infection et la réactivation peuvent être sévères. La symptomatologie est marquée par la présence d'une pneumopathie interstitielle hypoxémique, une encéphalite, une choriorétinite, une hépatite sévère ou une atteinte neurologique de type Guillain-Barré. Le diagnostic précoce est essentiel sur ce terrain, nécessitant un traitement spécifique.

2. Arguments biologiques

L'hémogramme et l'examen du frottis sanguin révèlent un syndrome mononucléosique, inconstant chez l'immunodéprimé. Une anémie hémolytique, une neutropénie et une thrombopénie peuvent être présentes, souvent modérées dans la forme typique. Certains examens ne font que suggérer le diagnostic, notamment l'augmentation des transaminases sériques.

La primo-infection CMV est affirmée par la mise en évidence d'IgM anti-CMV ou une ascension du taux d'IgG anti-CMV à deux examens successifs. La recherche du virus par PCR (*Polymerase Chain Reaction*) dans les cellules mononucléées sanguines est essentielle dans les formes graves de la maladie, ainsi que chez l'immunodéprimé après transplantation de cellules souches hématopoïétiques ou d'organe ou chez le patient infecté par le VIH.

C. Toxoplasmose

C'est une zoonose parasitaire due à un protozoaire intracellulaire : *Toxoplasma gondii*. La majorité des sujets adultes (> 60 %) ont rencontré le parasite. L'homme se contamine par l'alimentation (ingestion d'oocystes) en mangeant de la viande non ou peu cuite, en buvant du lait non pasteurisé, ou par transmission de la main à la bouche en touchant de la viande crue ou par contact avec un chat. Les oocystes ingérés se rompent dans les intestins et l'infection se propage ensuite par voie sanguine. La toxoplasmose peut aussi se transmettre exceptionnellement lors d'une transplantation d'organe. C'est une maladie en règle bénigne sauf en cas de grossesse ou d'immunodépression.

1. Présentation clinique

Chez le sujet immunocompétent, la primo-infection à *T. gondii* est le plus souvent asymptomatique. Après une incubation d'une à deux semaines, elle peut se révéler par une asthénie, des adénopathies cervicales postérieures, plus rarement généralisées, et de la fièvre. L'épisode est spontanément régressif, même si une asthénie peut persister pendant plusieurs semaines.

Chez l'immunodéprimé, la toxoplasmose peut entraîner des lésions cérébrales, oculaires, cardiaques, voire une atteinte hépatique, pulmonaire, rénale ou médullaire. Cette forme met en jeu le pronostic vital et nécessite un traitement adapté antiparasitaire précoce.

Chez la femme enceinte, il existe un risque de transmission transplacentaire et de toxoplasmose congénitale (hydrocéphalie, microcéphalie, retard mental, convulsions, troubles visuels voire cécité). En tout début de grossesse, la toxoplasmose peut se manifester par un avortement spontané.

2. Arguments biologiques

L'hémogramme et l'examen du frottis sanguin montrent la présence d'un syndrome mononucléosique et d'une hyperéosinophilie. Le diagnostic de toxoplasmose repose sur la détection d'anticorps IgM anti-toxoplasme. La présence d'IgM sans IgG est en faveur d'une toxoplasmose en cours. Si les IgG sont présentes à un taux élevé, l'étude comparative de deux sérums à vingt et un jours d'intervalle et dans le même laboratoire est nécessaire. La présence d'IgG sans IgM et à taux faible rend peu vraisemblable la présence d'une toxoplasmose, sauf si le patient est immunodéprimé.

Chez la femme enceinte, une consultation spécialisée en urgence est nécessaire devant une séroconversion pour instauration d'un traitement spécifique (Rovamycine®). Chez les patients immunodéprimés réactivant une toxoplasmose ancienne la sérologie ne permet pas d'affirmer que l'épisode clinique aigu est bien en rapport avec la toxoplasmose, elle permet seulement d'envisager le diagnostic comme possible et c'est la recherche du parasite, ou l'efficacité du traitement d'épreuve, justifié devant un tableau d'abcès cérébral, qui confirmeront le diagnostic.

D. Autres causes moins fréquentes de syndromes mononucléosiques

1. Primo-infection par le VIH

Un syndrome mononucléosique est parfois observé lors de la primo-infection VIH et ce d'autant plus qu'il est associé à un syndrome pseudo-grippal, des signes cutanéomuqueux à type de pharyngite, ulcérations buccales ou génitales, des adénopathies, un rash cutané ou une diarrhée. Devant tout patient à risque, même si le syndrome mononucléosique biologique n'est pas typique, il est justifié compte tenu de la phase de « latence sérologique » et de l'urgence thérapeutique de quantifier l'ARN VIH plasmatique : c'est le marqueur le plus précoce, apparaissant environ dix jours après le contage. La sérologie VIH confirmera *a posteriori* l'infection.

2. Autres

- Viroses :
  - hépatites virales aiguës ;
  - rubéole et autres maladies éruptives de l'enfance ;
  - dengue (arbovirose due à un flavivirus transmis par les moustiques).
- Infections bactériennes : rickettsiose, brucellose, listériose.
- Infections parasitaires, dont le paludisme.
- Certaines prises médicamenteuses (DRESS, *Drug Rash with hyperEosinophilia and Systemic Symptoms*).
- Maladie du greffon contre l'hôte, maladie sérique, maladies auto-immunes.

III. Évolution

Elle est bénigne. Aucun traitement n'est généralement nécessaire.

Dans la forme habituelle :

- la guérison de la MNI est spontanée en quatre à six semaines ; l'évolution est marquée par une asthénie et parfois par des adénopathies persistantes. L'antibiothérapie peut être nécessaire en cas de surinfection oropharyngée. Seules les exceptionnelles formes graves ou compliquées peuvent justifier une prise en charge spécialisée et, si besoin, une corticothérapie et des traitements antiviraux ;
- l'évolution de l'infection à CMV est bénigne, marquée par une asthénie ou un syndrome fébrile persistant. Dans une forme grave ou compliquée ou chez un patient immunodéprimé, le traitement en milieu spécialisé est justifié et fait appel aux antiviraux ;
- l'évolution de la toxoplasmose est bénigne ; un traitement est indiqué dans les formes sévères, chez la femme enceinte et chez le sujet immunodéprimé.

Points clés

- Hémogramme et examen du frottis sanguin définissent le syndrome mononucléosique.
- Les cellules lymphoïdes atypiques ou grandes cellules mononucléées bleutées observées au cours d'un syndrome mononucléosique sont polymorphes et correspondent à des lymphocytes T activés.
- Dans la forme habituelle non compliquée d'un syndrome mononucléosique, une hyperlymphocytose est fréquente, mais les valeurs de l'hémoglobine et de la numération plaquettaire sont normales ou peu modifiées.
- Les modifications de l'hémogramme d'un syndrome mononucléosique sont spontanément régressives en quelques semaines.
- Trois causes sont fréquentes : la mononucléose infectieuse, l'infection à CMV et la toxoplasmose. La primo-infection VIH peut aussi entraîner un syndrome mononucléosique.
- La mononucléose infectieuse est habituellement observée chez l'adolescent ou l'adulte jeune présentant un syndrome fébrile avec adénopathies cervicales douloureuses, une angine érythémateuse parfois pseudomembraneuse, une splénomégalie modérée inconstante et parfois un exanthème ou une éruption maculeuse généralisée.
- Les complications de la mononucléose infectieuse sont très rares et la guérison spontanée, avec asthénie résiduelle parfois prolongée, est la règle.
- Le diagnostic de la primo-infection à CMV doit être évoqué devant une fièvre prolongée de plus de deux semaines avec splénomégalie, ictère ou cytolyse biologique, et parfois des signes pulmonaires, sans angine et/ou adénopathie.

- La primo-infection à *T. gondii* est le plus souvent asymptomatique, mais peut se révéler par une asthénie, une fièvre, des adénopathies cervicales habituellement spontanément régressives en quelques semaines, avec asthénie résiduelle.
- Si le MNI-*test* permet un résultat rapide devant un syndrome mononucléosique, il manque de sensibilité. Il est souhaitable de réaliser une recherche d'anticorps spécifiques (sérologie) de l'agent infectieux présumé responsable.
- La découverte d'un syndrome mononucléosique chez une femme enceinte, même s'il est peu symptomatique, nécessite une consultation spécialisée en urgence pour préciser le diagnostic et définir la prise en charge thérapeutique, afin d'éviter d'éventuelles conséquences graves pour le fœtus (CMV, toxoplasmose).
- Chez le patient immunodéprimé, les primo-infections ou réactivations CMV ou *T. gondii* peuvent être graves et mettre en jeu le pronostic vital.
- Un syndrome mononucléosique peut être observé au cours de la dengue ou lors d'une allergie médicamenteuse.


This page intentionally left blank

CHAPITRE

14

Item 272 – UE 8 Splénomégalie

I. Rappel anatomofonctionnel
II. Circonstances de découverte
III. Diagnostic de la splénomégalie
IV. Diagnostic étiologique
V. Splénomégalie isolée sans signe d'orientation
VI. Splénectomie à visée diagnostique
VII. Prévention et prise en charge des complications infectieuses des splénectomisés

Objectifs pédagogiques

- Argumenter les principales hypothèses diagnostiques devant une splénomégalie.
- Justifier les premiers examens complémentaires les plus pertinents.

I. Rappel anatomofonctionnel

La rate est un organe (de 150 à 250 g chez l'adulte), localisé dans l'hypochondre gauche, en position thoraco-abdominale, en regard de la dixième côte, et en dérivation entre la grande circulation et la circulation portale.

La rate est un organe hématopoïétique entre les troisième et cinquième mois de la vie intra-utérine et peut le redevenir dans certaines situations pathologiques.

Elle possède une fonction de régulation du flux sanguin, de stockage (elle contient environ 30 % de la masse plaquettaire de l'organisme) et de filtre, les macrophages assurant l'élimination des hématies anormales, vieillies ou contenant des inclusions (corps de Howell-Jolly, parasites), et enfin une fonction immunitaire impliquant des cellules lymphoïdes et des macrophages, avec production d'anticorps (surtout IgM et anticorps dirigés contre des bactéries encapsulées).

Le diagnostic d'une splénomégalie est avant tout clinique et repose sur la palpation.

Il faut considérer qu'une rate palpable est pathologique et nécessite une exploration étiologique.

Pour en approcher le diagnostic étiologique, il faut tenir compte de l'interrogatoire, de l'examen clinique (notion de fièvre, présence d'une hépatomégalie, de signes d'hypertension portale, d'adénopathies périphériques), et savoir prescrire et interpréter quelques examens complémentaires simples (hémogramme, bilan inflammatoire, bilan hépatique).

II. Circonstances de découverte

La splénomégalie est le plus souvent indolore. Elle peut être découverte dans diverses circonstances :

- par l'examen clinique, de manière fortuite ou devant un tableau clinique évocateur conduisant à la recherche d'emblée d'une grosse rate (fièvre, hépatomégalie, adénopathies périphériques, hypertension portale, ictère cutanéomuqueux) ;
- par des troubles fonctionnels : pesanteur ou douleur de l'hypochondre gauche augmentée à l'inspiration profonde et irradiant « en bretelle » vers l'épaule gauche, gêne postprandiale, douleur, constipation ;
- à la suite de diverses modifications de l'hémogramme : thrombopénie, leucopénie, leuconeutropénie, anémie, présence de cellules anormales dans le sang (*cf. infra*) ;
- beaucoup plus rarement, par certaines complications qui peuvent être révélatrices :
  - l'infarctus splénique, se manifestant par des douleurs du flanc et/ou basithoraciques gauches (la fièvre est souvent présente ; l'échographie ou le scanner confirme le diagnostic),
  - la rupture de rate, se manifestant par un tableau de choc hémorragique, souvent précédé par des douleurs qui doivent faire rechercher un hématome sous-capsulaire splénique par l'échographie ou le scanner (rupture en deux temps).

III. Diagnostic de la splénomégalie

A. Comment palper la rate

La palpation se fait chez un patient allongé en décubitus dorsal, la tête à l'horizontale. La rate est palpée avec la main posée à plat en oblique, le patient respirant profondément, les genoux fléchis. Le bord inférieur, recherché depuis la fosse iliaque gauche en remontant vers le rebord costal, vient toucher la pulpe des doigts. On retrouve ici une masse de l'hypochondre gauche, antérieure, superficielle, dont on palpe l'extrémité inférieure et parfois le bord antéro-interne crénelé. Elle est sans contact lombaire.

Il faut mesurer la taille de la splénomégalie par rapport au rebord costal. Le débord sous les côtes doit être mesuré en centimètres : minime (débord de 1–2 cm), modéré, massif (plus de 10 cm de débord).

Quand la splénomégalie est majeure, le pôle inférieur peut atteindre la fosse iliaque et dépasser l'ombilic, occuper tout le flanc gauche et poser une difficulté de palpation (piège classique de la palpation).

B. Diagnostic différentiel à la palpation

La découverte d'une masse de l'hypochondre gauche doit faire également évoquer :

- une hypertrophie du lobe gauche hépatique ;
- un gros rein gauche, mais la masse est plus postérieure, avec contact lombaire, immobile à l'inspiration profonde ;
- un kyste ou une tumeur de la queue du pancréas ;
- une tumeur digestive ou mésentérique ; une tumeur de l'angle colique gauche est parfois antérieure mais immobile, avec un pôle inférieur mal limité et un bord antérieur non crénelé ;
- une tumeur surrénale gauche ;
- un cancer gastrique.

L'échographie abdominale ou le scanner aident à lever les incertitudes.

C. Confirmation de la splénomégalie par l'imagerie

L'imagerie n'est pas indispensable pour confirmer la splénomégalie, mais elle permet en outre une mesure tridimensionnelle et le calcul du volume splénique, et apporte en plus des renseignements sur la structure de la rate (homogène ou non) et des autres organes intra-abdominaux. Elle a une utilité diagnostique en cas de doute ou dans les cas difficiles (ascite, obésité, masse de l'hypochondre gauche d'origine indéterminée) :

- l'abdomen sans préparation n'a plus d'intérêt ;
- l'échographie abdominale confirme la nature splénique de la masse palpée, visualise la taille de la rate et renseigne sur la forme (globuleuse et non concave), l'homogénéité (kyste, hématome), et visualise d'éventuelles anomalies associées (hépatomégalie, adénopathies profondes, signes d'hypertension portale). La rate est augmentée de volume lorsque deux de ses dimensions sont anormales – valeurs normales :
  - 12 à 14 cm pour le grand axe (longueur),
  - 4 à 8 cm pour l'axe transversal (épaisseur),
  - 6 à 12 cm pour l'axe antéropostérieur (largeur) ;
- la tomodensitométrie n'est pas utilisée en première intention pour évaluer le volume de la rate. Elle montre la perte de la concavité, la densité et l'homogénéité du parenchyme, et la présence éventuelle d'adénopathies ou autres masses associées ;
- la tomodensitométrie à émission de positrons ou TEP scanner au *18F-FDG* (18-fluoro-desoxyglucose) n'est pas recommandée au stade diagnostique, mais a sa place dans le bilan d'extension des lymphomes
- l'étude isotopique a un intérêt fonctionnel, uniquement pour la mise en évidence d'une métaplasie myéloïde (injection d'indium 111) ;
- les explorations radiologiques vasculaires n'ont pas d'intérêt dans la démarche diagnostique.

IV. Diagnostic étiologique

L'augmentation du volume de la rate est le plus souvent en rapport avec l'une des fonctions de cet organe : l'étiologie d'une splénomégalie peut s'envisager selon le mécanisme physiopathologique (tableau 14.1) ou selon les principales situations cliniques rencontrées (figure 14.1, tableau 14.2).

La splénomégalie est parfois isolée et la démarche diagnostique va nécessiter, outre l'interrogatoire et l'examen clinique, la prescription de quelques examens de première intention. Quand la splénomégalie peut s'intégrer dans un tableau clinique dont elle n'est qu'un élément, la démarche ira à l'essentiel.

Tableau 14.1. Étiologie des splénomégalies selon le mécanisme physiopathologique.

Fonction macrophagique (ou de filtre macrophagique)	• Pathologies infectieuses bactériennes, virales, parasitaires • Pathologies inflammatoires • Hémolyses chroniques constitutionnelles ou acquises du globule rouge • Maladies de surcharge
Fonction de filtre vasculaire	• Lésion ou obstacle pré-hépatique, intra-hépatique ou post-hépatique
Fonction hématopoïétique	• Syndromes myéloprolifératifs • Syndromes lymphoprolifératifs • Leucémies aiguës
Divers	• Traumatismes, kystes, hémangiomes, métastases de tumeurs solides, etc.

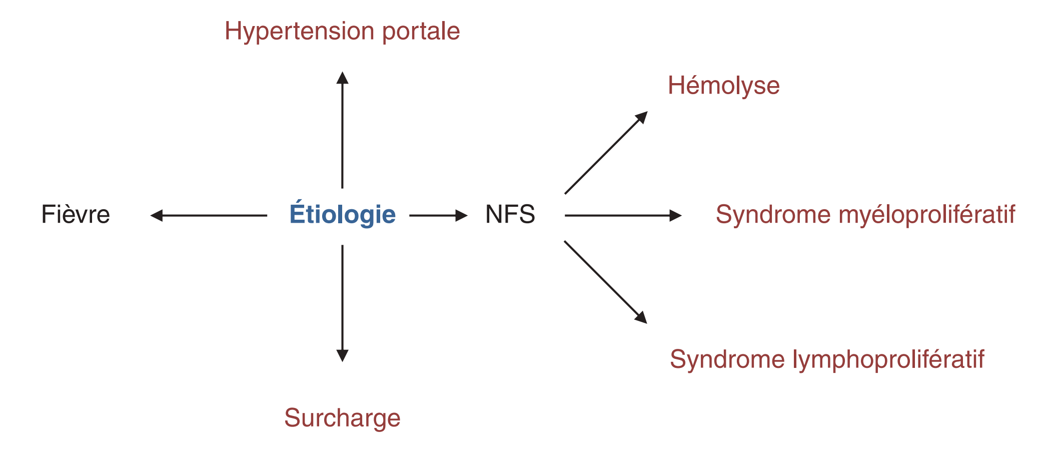


Fig. 14.1. Exploration des principales causes d'une splénomégalie.

Tableau 14.2. Découverte d'une splénomégalie : principales situations à envisager.

État infectieux	• Bactérien : septicémies, typhoïde, tuberculose, maladie d'Osler • Viral : mononucléose infectieuse (virus d'Epstein-Barr), VIH, hépatite virale • Parasitaire : paludisme, leishmaniose viscérale
Lésion ou obstacle pré-hépatique	• Thrombose porte, compression tumorale intra-hépatique, cirrhose quelle qu'en soit la cause, hémochromatose, sarcoïdose, bilharziose post-hépatique, thrombose des veines sus-hépatiques (syndrome de Budd-Chiari), insuffisance cardiaque droite
Maladie hématologique	• Hémolyse chronique secondaire à une maladie du globule rouge : – constitutionnelle : maladie de la membrane (sphérocytose), de l'hémoglobine (thalassémie) ou d'une enzyme (pyruvate kinase) – ou acquise • Syndrome myéloprolifératif (leucémie myéloïde chronique, splénomégalie myéloïde chronique, maladie de Vaquez, thrombocytémie essentielle, leucémie myélomonocytaire chronique) • Syndrome lymphoprolifératif : lymphome (maladie de Hodgkin ou lymphome non hodgkinien), leucémie lymphoïde chronique, leucémie à tricholeucocytes, leucémie aiguë
Pathologie inflammatoire	• Polyarthrite inflammatoire, syndrome de Felty, lupus, sarcoïdose, maladie périodique
Divers	• Métastase de tumeur solide, traumatismes, kystes, hémangiomes, maladie de surcharge (maladie de Gaucher ou de Niemann-Pick)

A. Démarche clinique initiale

L'interrogatoire doit faire préciser : l'âge du patient, l'histoire familiale et les notions d'éthylisme, de séjours en pays d'endémie parasitaire (paludisme, leishmaniose), de facteurs de risque pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

On recherchera successivement :

- un état infectieux (fièvre, frissons), qui est la première étape du diagnostic étiologique ;
- des signes d'hypertension portale : hépatomégalie, ascite, circulation veineuse collatérale ;
- la présence d'une ou plusieurs adénopathies périphériques, qui orientent vers une virose (mononucléose infectieuse), une sarcoïdose ou une hémopathie maligne (leucémie aiguë, leucémie lymphoïde chronique, lymphome de Hodgkin ou lymphome non hodgkinien) ;

- un ictère, qui oriente vers une hépatopathie ou une hémolyse ; toutes les formes d'hémolyse, acquises ou congénitales, dont le siège de destruction érythrocytaire est extravasculaire, s'accompagnent d'une splénomégalie ;
- l'examen cutané et muqueux est parfois utile (purpura et/ou leucémides des hémopathies, angine pseudomembraneuse de la mononucléose infectieuse, vascularite lupique, papules des mastocytoses).

Il faut cependant avoir à l'esprit que les hémopathies malignes peuvent être fébriles (leucémies aiguës, lymphomes), de même que certaines maladies systémiques (lupus, maladie de Still), et que le syndrome de Felty (arthrite rhumatoïde, splénomégalie, neutropénie sévère) est parfois révélé par des épisodes infectieux répétés.

B. Prescription d'examens complémentaires

Les examens biologiques de première intention sont :

- un hémogramme avec numération des réticulocytes, étude morphologique des globules rouges, et un test de Coombs direct ;
- une étude de la fonction hépatique : γ-GT, transaminases, phosphatases alcalines, taux de prothrombine, électrophorèse des protides (qui précisera aussi l'existence d'un éventuel composant monoclonal dans le cadre d'un syndrome lymphoprolifératif) ;
- une recherche d'hémolyse : bilirubine totale et libre, haptoglobine ;
- la recherche d'un syndrome inflammatoire : fibrinogène, CRP.

Selon les circonstances, la réalisation d'hémocultures ou une recherche d'infestation paludéenne sera effectuée d'emblée.

C. Ce que l'hémogramme peut apporter

1. Anomalies de l'hémogramme liées à l'hypersplénisme

L'hypersplénisme est une manifestation pathologique liée à l'augmentation de volume de la rate, indépendamment de la cause de la splénomégalie, qui associe :

- une ou plusieurs cytopénies de séquestration, à des degrés variables ;
- une hémodilution : inconstante bien que plus ou moins proportionnelle au volume splénique, elle dépend de l'étiologie de la splénomégalie mais n'est pas spécifique de la splénomégalie. Elle est en rapport avec l'augmentation du débit sanguin qui traverse la rate, l'hypertension portale avec augmentation de l'espace vasculaire portal, et la stimulation du système rénine-angiotensine.
- Les anomalies de l'hémogramme liées à l'hypersplénisme sont reportées dans le tableau 14.3.

2. Autres anomalies de l'hémogramme pouvant conforter ou orienter le diagnostic étiologique

- Une modification du nombre des leucocytes : polynucléose neutrophile suggérant une infection bactérienne, leucopénie évoquant une infection virale, une fièvre typhoïde ou une brucellose (savoir prescrire les sérodiagnostics adaptés), hyperleucocytose avec lymphocytose et nombreux lymphocytes stimulés qui, dans un contexte d'angine avec adénopathie fébrile, fait soupçonner un syndrome mononucléosique chez un sujet jeune.
- Une macrocytose isolée ou une anémie macrocytaire (non régénérative) orientera vers une hépatopathie, plus rarement vers une hémopathie (les anomalies des leucocytes et des plaquettes sont alors souvent patentes).

Tableau 14.3. Anomalies de l'hémogramme liées à l'hypersplénisme.

Cytopénies de séquestration	• Thrombopénie : fréquente, habituellement sans manifestation hémorragique, pouvant descendre jusqu'à 50 giga/l lorsque le volume splénique est élevé, mais sans proportionnalité absolue • Leucopénie globale (2–4 giga/l) ou neutropénie (moins fréquentes) • Parfois une anémie, habituellement modérée avec une petite composante hémolytique de stase (réticulocytes : 100–180 giga/l) ; une volumineuse splénomégalie peut séquestrer 25 % de la masse sanguine totale
Remarque : Une splénomégalie importante peut diminuer l'efficacité des transfusions sanguines, surtout des plaquettes.	
Hémodilution	• Fausse anémie : masse globulaire totale inchangée alors que le volume plasmatique total est augmenté
	• Majoration d'une anémie préexistante, justifiant dans les cas extrêmes une mesure isotopique de la masse globulaire et plasmatique
Remarque : On observe aussi une hémodilution de manière physiologique lors de la grossesse, dans certaines insuffisances cardiaques et quand il existe une forte quantité d'immunoglobuline monoclonale sérique.	

- Une anémie régénérative (réticulocytes > 150 giga/l) oriente vers une hémolyse constitutionnelle (quelle est la morphologie érythrocytaire sur frottis ?) ou acquise (le résultat du test de Coombs direct est indispensable).
- Une thrombopénie est souvent liée à l'hypersplénisme, mais parfois à d'autres circonstances (infection, lupus) ou à une hémopathie.
- Une hémoglobine augmentée, ou une franche hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile et myélémie, ou une hyperplaquettose chronique, ou une érythromyélémie avec hématies en larme (dacryocytes), vont orienter vers l'un des syndromes myéloprolifératifs.
- Une hyperlymphocytose chronique (> 4 giga/l) chez un adulte au-delà de 40 ou 50 ans orientera vers un syndrome lymphoprolifératif (l'immunophénotype des lymphocytes du sang permettra de préciser le diagnostic du syndrome lymphoprolifératif en cause).
- La présence de cytopénies et celle de cellules anormales (blastes, tricholeucocytes) conduiront à proposer un examen de la moelle osseuse : ponction médullaire et myélogramme pour rechercher une leucémie aiguë ou un syndrome myélodysplasique, biopsie ostéomédullaire pour la leucémie à tricholeucocytes.

Remarque : Dans la tuberculose des organes hématopoïétiques, on peut observer une pancytopénie (sans cellules anormales circulantes).

D. Autres examens à prescrire dans un second temps, et séquentiellement

Une radiographie pulmonaire, voire une endoscopie œsogastrique (recherche de varices œsophagiennes), sera prescrite selon les situations.

V. Splénomégalie isolée sans signe d'orientation

A. Examen de la moelle osseuse

Dans cette situation, la ponction (cytologie) et/ou la biopsie ostéomédullaire (histologie) doivent être envisagées. Cet examen peut montrer une infiltration médullaire lymphomateuse, une maladie de surcharge (très rares, essentiellement la maladie de Gaucher ou de Niemann-Pick dans leurs formes chroniques), éventuellement une splénomégalie myéloïde chronique

(myélofibrose) ou une leucémie à tricholeucocytes insoupçonnées après examen de l'hémogramme. Dans un contexte de déficit immunitaire primitif ou acquis, un syndrome d'activation macrophagique pourra être évoqué (fièvre, hépatosplénomégalie, pancytopénie, hyperferritinémie, hypertriglycéridémie, cytolyse hépatique, coagulopathie de consommation).

B. Si toutes les investigations sont négatives

On peut alors envisager une *ponction-biopsie hépatique*, en pensant à une granulomatose hépatique, une amylose, une maladie de surcharge non diagnostiquée préalablement.

N.B. Les biopsies spléniques ou de nodules spléniques ne peuvent s'envisager que dans des équipes expertes après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaires

VI. Splénectomie à visée diagnostique

Cette décision doit tenir compte du contexte clinique. Après prophylaxie (*cf. infra*), l'intervention sera confiée à un chirurgien entraîné et doit comporter une exploration complète de l'abdomen, une biopsie hépatique et de toute adénopathie intra-abdominale. Une étude anatomopathologique attentive de la pièce opératoire recherchera un éventuel lymphome splénique primitif, une maladie de surcharge constitutionnelle, voire une tumeur primitive. Un fragment sera adressé en microbiologie pour cultures avec recherche de mycobactéries.

Remarque : Après splénectomie, on observe d'abord une hyperleucocytose et une hyperplaquettose qui s'amendent en quelques semaines; ensuite, tout au long de la vie du patient, l'hémogramme va montrer des particularités constantes (présence d'hématies contenant un corps de Howell-Jolly, affirmant la splénectomie ou l'asplénie totale) ou non (discrète thrombocytose, autres anomalies morphologiques des hématies).

VII. Prévention et prise en charge des complications infectieuses des splénectomisés

La splénectomie expose à des infections sévères et parfois foudroyantes (septicémies, méningites), liées en particulier à des germes encapsulés (pneumocoque, méningocoque) et à *Haemophilus influenzae*.

A. Prophylaxie

Elle consiste en une vaccination antipneumococcique (ne couvre pas tous les sérotypes) avant la splénectomie si possible, associée à une vaccination anti-*Haemophilus influenzae* chez l'enfant ou le patient immunodéprimé. Elle est associée à une antibioprophylaxie par pénicilline orale – on la conseille en général jusqu'à l'adolescence chez l'enfant et pendant un ou deux ans chez l'adulte. Une éducation du patient, en cas de fièvre, est nécessaire (information sur une carte).

B. Traitement de la fièvre du patient splénectomisé

On emploie une céphalosporine de troisième génération à dose adaptée (risque de pneumocoque à sensibilité diminuée à la pénicilline). L'antibiotique doit être adapté dès que le germe est identifié.

L'asplénie fonctionnelle (par exemple lors des drépanocytoses après infarctus splénique) pose les mêmes problèmes infectieux.

Points clés

- Une rate palpable est pathologique et nécessite une exploration étiologique.
- Apprécier la taille de la splénomégalie sous le rebord costal et prendre un calque servira de référence pour l'évolution.
- L'imagerie n'est pas indispensable pour confirmer la splénomégalie et s'envisage en fonction de l'étiologie.
- La recherche de signes d'infection ou d'hypertension portale, d'adénopathies et d'un ictère constitue la base de la démarche étiologique.
- Seule une réunion de concertation pluridisciplinaire peut décider de ponctionner ou biopsier une splénomégalie.
- Il est pertinent de prescrire quelques examens biologiques : hémogramme, bilan hépatique, bilan d'hémolyse et bilan inflammatoire.
- L'hypersplénisme (cytopénie(s) de séquestration + hémodilution) est indépendant de la cause de la splénomégalie.
- La décision de splénectomie à visée diagnostique ne s'envisage qu'en dernière intention.

CHAPITRE

15

Item 214 – UE 7 Éosinophilie

I. Diagnostic d'une hyperéosinophilie
II. Démarche étiologique

Objectifs pédagogiques

- Argumenter les principales hypothèses diagnostiques devant une hyperéosinophilie.
- Demander les premiers examens complémentaires les plus pertinents.

Une hyperéosinophilie (HE) peut être la conséquence :

- d'un dérèglement d'origine *centrale* ou médullaire induisant un excès de production de polynucléaires éosinophiles (PNE) ;
- et/ou d'un dérèglement *périphérique* induisant le recrutement accru des PNE de la moelle vers les tissus, particulièrement les sites de surface en contact avec l'environnement (muqueuses digestive, respiratoire, urogénitale).

Au cours de l'hématopoïèse, l'engagement de cellules souches hématopoïétiques (CSH) pluripotentes de la moelle osseuse en progéniteurs granuleux, qui deviendront des PNE, est conditionné par l'environnement stromal, l'expression de facteurs de transcription et de divers facteurs de croissance et de cytokines (surtout l'IL-5). Toute altération de chacune de ces étapes, liée par exemple à un événement oncogène, aura un retentissement sur la lignée éosinophile (cf. *infra*, HE « primitives »).

L'action conjuguée de facteurs chimioattractants — éotaxines, cytokines (IL-5), médiateurs lipidiques (leucotriènes, PAF, etc.), anaphylatoxines (C5a), histamine — et l'expression coordonnée de molécules d'adhérence (sur les cellules sanguines et endothéliales) vont conditionner la domiciliation tissulaire des PNE : ceci va expliquer la constitution préférentielle d'infiltrats de PNE dans certains sites agressés. Toute production ou expression dérégulée de ces facteurs sera également à l'origine d'une HE (cf. *infra*, Démarche étiologique en présence d'une HE « réactionnelle »).

La découverte d'une HE sanguine et/ou tissulaire nécessite une approche méthodique et rigoureuse en raison de l'extrême variété des circonstances de survenue.

Aucune HE ne sera négligée.
Elle peut être le signe d'appel d'une maladie grave (cancer, maladie systémique) ou favoriser le développement de lésions viscérales (cardiopathies) liées à la toxicité des médiateurs libérés par le PNE activé (protéines cationiques, métabolites toxiques de l'oxygène).

I. Diagnostic d'une hyperéosinophilie

A. Circonstances de découverte

La découverte d'une HE peut être fortuite (hémogramme systématique lors d'un bilan de santé, en médecine du travail). Cette HE isolée sera un signe d'appel précieux qui nécessitera la recherche impérative d'une pathologie sous-jacente. Le plus fréquemment, l'HE s'inscrit dans un contexte évocateur, chez l'enfant ou chez l'adulte (allergie, parasitose), avec une symptomatologie à valeur souvent indicative (urticaire, rhinite, asthme, prurit, etc.). L'HE peut aussi s'intégrer dans un tableau de maladie de système (vascularites, notamment) ou d'une pathologie spécifique d'organe (poumon éosinophile, gastroentérite à éosinophiles, dermatoses éosinophiliques, etc.). Enfin, l'HE peut être associée à un cancer : soit une tumeur solide soit une hémopathie maligne (leucémie).

B. Diagnostic positif

Il est biologique, avec la mise en évidence d'un nombre excessif de PNE sanguins (nombre absolu supérieur à 0,5 giga/l) confirmé par des hémogrammes répétés. Cette HE sanguine peut être associée à une HE tissulaire.

D'emblée, on s'attachera à préciser les caractéristiques de cette HE :

- degré d'ancienneté (HE récente ou négligée de longue date : examens des hémogrammes antérieurs) ;
- interprétation des hémogrammes et frottis sanguins : appréciation du niveau de l'HE, qui peut être modérée (< 1 giga/l) ou massive (> 1,5 giga/l), avec ou sans hyperleucocytose associée, avec ou sans anomalie morphologique des PNE (cytoplasme hygogranuleux, noyau plurisegmenté), avec ou sans anomalie des autres lignées (anémie de type inflammatoire ou ferriprive, myélémie, anomalies morphologiques des neutrophiles, présence de blastes, de cellules de Sézary, etc.) ;
- évaluation de la courbe évolutive : HE fluctuante ou persistante ; éventuelle notion de corticosensibilité ou de corticorésistance de l'HE ;
- recherche de signes cliniques associés, mêmes fugaces (altération ou non de l'état général, présence ou non d'un syndrome inflammatoire associé, de signes cutanés, de manifestations viscérales, etc.).

Ces éléments seront précieux pour l'enquête étiologique.

II. Démarche étiologique

A. Éléments de cette démarche

Devant toute HE, *un interrogatoire* méthodique et minutieux s'attachera à préciser :

- les antécédents personnels et familiaux (atopie, cancers…) ;
- le contact avec des animaux ;
- le contexte ethnogéographique et la notion de séjour en zone d'endémie parasitaire (même ancienne) ;
- la notion de prises médicamenteuses et leur antériorité par rapport à l'apparition de l'HE.

L'anamnèse, puis *l'examen clinique* permettront ainsi de guider la prescription d'examens complémentaires. Trois situations peuvent être rencontrées :

- soit l'origine de l'HE est fortement suspectée et nous disposons de moyens d'analyse pour objectiver le mécanisme en cause ; c'est le cas pour :

  – l'*allergie* (réalisation de tests cutanés suivis, si nécessaire, de la recherche d'IgE sériques spécifiques d'allergènes ; le dosage de l'IgE sérique « totale » est souvent d'un intérêt limité en raison de l'existence de fréquents faux positifs ou faux négatifs)
  – les *parasitoses*, où les tests seront à adapter en fonction du parasite qui paraît être impliqué (tableau 15.1) ;
  – pour les *cancers* : il peut s'agir d'une hémopathie maligne (principalement la maladie de Hodgkin, les lymphomes T, notamment cutanés, ou les syndromes myéloprolifératifs) ou d'une tumeur solide (cancers digestifs ou pulmonaires principalement) ;
- soit l'origine de l'HE est fortement suspectée mais nous ne disposons pas de moyens d'analyse pour objectiver le mécanisme en cause :
  – c'est le problème que pose, par exemple, l'imputabilité d'un médicament dans le développement d'une HE. La preuve d'une relation de cause à effet n'est parfois apportée que par la disparition progressive et parfois lente de l'HE après éviction du produit ou du milieu incriminé ;
  – c'est le problème que pose aussi l'HE associée à des *maladies systémiques* (granulomatose éosinophilique avec polyangéite ou syndrome de Churg-Strauss, fasciite de Schulman, etc.) ou à des *maladies spécifiques d'organe* (pneumonie chronique à PNE ou maladie de Carrington, gastro-entérite à PNE, etc.) ;
- soit l'origine de l'HE reste indéterminée et les enquêtes diagnostiques demeurent infructueuses : ces HE persistantes inexpliquées sont rassemblées sous le vocable de *syndrome hyperéosinophilique* (SHE). Il est alors indispensable de renouveler les investigations, au moins tous les six mois, pour dépister une cause sous-jacente jusqu'alors non identifiée. Des données nouvelles permettent aujourd'hui de mieux classer ce cadre hétérogène des SHE.

Tableau 15.1. Principales parasitoses associées à une HE et modalités d'investigation.

Contexte ethnogéographique	Méthodes d'analyse
Parasitoses en France métropolitaine : Distomatose* Toxocarose* Trichinellose* Oxyurose** Hydatidose** Tæniasis** Hypodermose** Anisakiase**	Scotch-test (oxyurose) Sérologies parasitaires (toxocarose, distomatose, hydatidose, hypodermose, trichinellose, bilharzioses, filarioses, etc.) Examen des selles (tæniasis, ascaridiose, trichocéphalose, ankylostomose, bilharzioses, etc.) avec méthodes de concentration spécifique, Baerman (anguillulose) Examen des urines (bilharziose urinaire) Imagerie (toxocarose, distomatose, hydatidose) Fibroscopie (anisakiase) Biopsie musculaire (trichinellose), biopsie rectale (bilharzioses), biopsie cutanée exsangue (*Onchocerca volvulus*) Recherche de microfilaires sanguicoles à midi (loase), à minuit (filariose lymphatique) Présence de larves au niveau cutané (hypodermose : myiase rampante ou furonculeuse)
Parasitoses tropicales : Bilharzioses digestives ou urinaires* Filarioses (loase, filariose lymphatique, onchocercose)* Ankylostomose* Ascaridiose** Anguillulose***	

* HE élevée ou chronique : la toxocarose ou *larva migrans* viscérale peut être asymptomatique, alors que la distomatose et la trichinellose s'accompagnent souvent de symptômes évocateurs.

** HE modérée ou transitoire : dans l'hypodermose ou lors de la rupture d'un kyste hydatique, l'HE peut être élevée (> 1,5 giga/l) avec dans ce dernier cas le risque de choc anaphylactique.

*** HE oscillante cyclique.

À côté de la démarche étiologique, il est capital de rappeler qu'une hyperéosinophilie, quelle qu'en soit la cause, est susceptible d'entraîner des lésions viscérales propres aux PNE. Ainsi, les PNE peuvent potentiellement infiltrer tous les organes, avec un tropisme électif pour les tissus myocardiques, pulmonaires, cutanés, neurologiques et digestifs. La complication emblématique et la plus grave est la fibrose endomyocardique, qui se traduit par un tableau de cardiomyopathie restrictive le plus souvent irréversible et fatale. Cette fibrose endomyocardique a été décrite dans des HE médicamenteuses, dans le lymphome de Hodgkin, dans des parasitoses chroniques, ou des infections HTLV1 par exemple.

B. Démarche étiologique en présence d'une HE « réactionnelle »

Le caractère réactionnel se définit comme l'identification d'une cause sous-jacente à l'HE (tableau 15.2). Le traitement de l'événement causal de l'HE entraîne le plus souvent sa disparition plus ou moins rapide. Dans certains cas, le mécanisme d'induction de l'HE est bien argumenté : il est lié à la production de facteurs, notamment l'IL-5, qui agiront sur la production, l'activation, le recrutement tissulaire des PNE. C'est ce qu'on observe dans l'allergie (hypersensibilité dépendant d'IgE), dans les parasitoses (réaction inflammatoire qui accompagne la phase de migration larvaire), dans les cancers (production d'IL-5 par la cellule transformée par un événement oncogène).

1. Situations dont le mécanisme réactionnel est établi

HE et atopie

L'HE sanguine est ici souvent modérée (< 1 giga/l), parfois associée à une élévation du taux sérique des IgE totales. Différents tableaux cliniques peuvent être rencontrés : asthme, rhinite spasmodique, dermatite atopique.

Tableau 15.2. Principales causes non parasitaires d'HE > 1 giga/l en fonction de la symptomatologie Clinique.

Causes iatrogènes : Bêtalactamines, isoniazide, amphotéricine B Imipramine Alphaméthyl-dopa DRESS : antiépileptiques, disulone, allopurinol	Dermatoses : Pemphigoïde bulleuse Mastocytose systémique Maladie de Kimura Hyperplasie angiolymphoïde Cellulite de Wells Mycosis fungoïde, Sézary
Poumon éosinophile : Médicaments Parasitoses Aspergillose bronchopulmonaire allergique Angéite de Churg et Strauss Pneumonie de Carrington	Affections systémiques : Polyarthrite rhumatoïde Syndrome de Shulman Syndrome de Churg et Strauss Granulomatose de Wegener Périartérite noueuse Embolies de cholestérol
Hémopathies, cancers et déficits immunitaires : Hodgkin Lymphomes B Lymphomes T Cancers solides Syndrome de Wiskott-Aldrich Syndrome de Job-Buckley Leucémies chroniques à éosinophiles et syndromes myéloprolifératifs Syndromes myélodysplasiques	Affections digestives : Maladie de Crohn Maladie de Whipple Pathologies virales : VHC VIH Syndrome hyperéosinophilique

Il est capital de rappeler que toute HE > 1 giga/l doit faire remettre en question une origine atopique.

Par exemple, un prurit avec HE imposera d'éliminer un lymphome de Hodgkin chez un sujet jeune, une pemphigoïde bulleuse chez le sujet âgé. De même, l'asthme donne une HE qui dépasse rarement 1 giga/l, on évoquera plus volontiers au-delà de ce taux la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss) ou l'aspergillose bronchopulmonaire allergique.

HE et parasitose

Il s'agit le plus souvent d'helminthiases qui nécessitent des examens complémentaires adaptés (tableau 15.1).

Si le sujet n'a pas quitté la France métropolitaine, devant une HE > 1 giga/l, on évoque une toxocarose, surtout chez l'enfant en contact avec des animaux domestiques (syndrome de larva migrans viscérale), une ascaridiose, devenue exceptionnelle en France métropolitaine (syndrome de Löffler et signes intestinaux), une distomatose hépatique (tableaux d'hépatite à la phase d'invasion, manifestations allergiques et angiocholite à la phase d'état), une trichinose (œdèmes, myalgies) ou une myiase due à des larves de mouches ou varrons en pays d'élevages bovins (tuméfaction sous-cutanée, pseudofuronculose, extériorisation à la peau d'une larve). Parmi ces étiologies, seule la toxocarose semble pouvoir être totalement asymptomatique, et doit donc être recherchée par un diagnostic sérologique devant toute HE chronique asymptomatique d'un sujet n'ayant jamais quitté la France métropolitaine. On rappellera enfin que la sérologie toxocarose peut rester positive même en cas d'infection guérie (cicatrice sérologique). L'oxyure et le tænia, helminthiases autochtones et potentiellement asymptomatiques, ne doivent être envisagés que devant des HE modérées < 1 giga/l. Si l'enquête parasitologique demeure infructueuse, un traitement antihelminthique d'épreuve (albendazol ou flubendazol) avec suivi de l'HE peut être proposé. En revanche, toute corticothérapie aveugle est à proscrire formellement (risque de syndrome d'hyperinfestation parasitaire).

HE et virus

Une infection par le VIH ou par HTLV1 peut être à l'origine d'une HE chronique.

HE et cancer

Ce contexte est rapidement évoqué devant une altération de l'état général, un syndrome inflammatoire et des signes d'appel (douleurs, troubles fonctionnels, adénopathies, etc.). Ces signes ne sont pas toujours présents et, devant une HE isolée persistante, il faudra rechercher un cancer sous-jacent. L'HE réactionnelle est souvent liée à la production de facteurs de croissance ou de cytokines, notamment l'IL-5. Le traitement chirurgical avec ablation de la tumeur entraîne souvent mais pas toujours la disparition de l'HE. Un événement oncogène peut aussi entraîner une surproduction d'IL-5 et explique l'HE observée au cours d'exceptionnelles leucémies aiguës lymphoblastiques. Au cours de certains lymphomes, comme celui de Hodgkin ou certains lymphomes T, une sécrétion inappropriée d'IL-5 est responsable de l'HE.

HE et radiothérapie profonde

L'hyperéosinophilie peut durer plusieurs semaines, jusqu'à six mois.

2. Autres circonstances

Dans d'autres circonstances d'HE réactionnelles, le mécanisme d'induction de l'HE est mal défini ou très hypothétique. C'est le cas dans les situations suivantes.

HE liée à un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse

Une cause médicamenteuse doit être recherchée, de principe, devant toute HE sanguine. Le plus souvent, l'enquête est délicate et l'implication d'un médicament difficile à établir. L'ancienneté de l'HE comme le lien temporel entre son apparition et l'introduction d'un médicament sont des éléments essentiels du diagnostic. Une grande variété des produits peut être incriminée et la liste ne cesse d'être réactualisée (site internet Theriaque : http://www.theriaque.org/). Les médicaments le plus fréquemment impliqués sont les antiépileptiques, les sulfamides, l'allopurinol, la minocycline, les antirétroviraux et, plus récemment, le ranélate de strontium. Enfin, il faut mentionner, chez les patients hospitalisés, la possibilité, rare, d'éosinophilie liée aux produits de contraste iodés ou à l'héparine.

Les HE médicamenteuses, parfois massives jusqu'à 200×10^9/l (200 000/mm^3), peuvent être de découverte fortuite et asymptomatique. Dans d'autres situations, elles s'accompagnent de manifestations cliniques parfois sévères, comme dans le **syndrome DRESS** (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), défini par l'association d'une éruption cutanée, d'une HE $> 1{,}5 \cdot 10^9$/l et d'une atteinte viscérale. **Le pronostic vital peut alors être engagé** par hépatite fulminante ou insuffisance rénale aiguë liée à une néphropathie interstitielle immunoallergique.

Le délai d'apparition après introduction du médicament en cause est classiquement de deux à huit semaines. Dans de rares cas, les manifestions cliniques et hématologiques peuvent durer plusieurs mois (parfois au-delà de six mois) après l'arrêt du médicament incriminé. Les mécanismes en cause sont variés et ne relèvent pas tous d'un processus allergique. Les études récentes mettent l'accent sur le rôle de la reconnaissance spécifique du médicament par des lymphocytes T, stimulés de façon polyclonale, ainsi que la réactivation de virus du groupe herpès, notamment EBV et HHV-6.

Toute HE médicamenteuse nécessite la surveillance biologique (au moins hebdomadaire) d'une dysfonction rénale (créatininémie) et hépatique (transaminases et TP) jusqu'à disparition de l'HE, même si la présentation clinique est parfois faussement rassurante (simple éruption cutanée).

HE et maladies du système immunitaire

Toute dérégulation de l'homéostasie lymphocytaire induite par des traitements ou liée à un processus pathogène peut avoir un retentissement sur la lignée éosinophile :

- l'HE peut être associée à des signes cliniques ou biologiques d'*autoréactivité* : dans la pemphigoïde bulleuse, dans la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss), dans la périartérite noueuse ;
- l'HE peut être associée à des signes d'*alloréactivité* : dans le cadre des réactions du greffon *versus* hôte (GVH chronique) ;
- dans le cadre d'un *déficit immunitaire*, on décrit la survenue possible d'une HE (syndrome de Wiskott-Aldrich, syndrome hyper-IgE de Job-Buckley, par exemple).

HE et maladies spécifiques d'organe

L'HE sanguine est ici associée à des pathologies ciblées sur certains tissus ou organes, qui peuvent concerner :

- la *sphère ORL* ou *bronchopulmonaire* : asthme allergique, rhinite allergique ou non allergique : NARES (*Non Allergic Rhinitis With Eosinophilia*), syndrome de Fernand Widal associant une polypose naso-sinusienne avec un asthme et en relation avec la prise d'aspirine ou d'AINS, syndrome de Löffler avec des signes cliniques et radiologiques modestes et fugaces liés à une parasitose, à la prise d'un médicament ou idiopathique, pneumonie chronique à éosinophiles ou maladie de Carrington ;

- la *sphère cutanée* : maladie de Kimura ou granulome éosinophile des tissus mous, hyperplasie angiolymphoïde avec HE, autres;
- la *sphère digestive* : de nombreuses affections du tube digestif, outre les parasitoses, s'accompagnent d'une HE sanguine : rectocolite hémorragique, maladie de Crohn, maladie cœliaque; d'autres affections (hémopathies à localisation digestive, vasculaires) doivent être recherchées; en revanche, aucune cause évidente (atopie?) n'est retrouvée dans la gastro-entérite à éosinophiles ou dans l'œsophagite à éosinophiles; souvent, le diagnostic sera confirmé par biopsie.

C. Démarche étiologique en présence d'une HE «primitive»

Il s'agit en fait d'authentiques leucémies chroniques à éosinophiles, dont le diagnostic a été longtemps rendu difficile par l'absence d'anomalie morphologique des PNE leucémiques. Les progrès de la biologie moléculaires ont permis d'identifier des anomalies moléculaires récurrentes dans certains cas d'HE chroniques inexpliquées autrefois considérées comme des SHE : il s'agit principalement du gène de fusion *FIP1L1-PDGFRA*, d'anomalies du gène *PDGFRB* ou du gène *FGFR1* (ces dernières détectables sur un caryotype médullaire standard). Leur identification est d'autant plus importante que leur pronostic est redoutable en l'absence de traitement et que l'imatinib induit dans un grand nombre de cas des rémissions complètes et durables (surtout dans les leucémies à PNE liés à *FIP1L1-PFGRA* ou *PDGFRB*).

Plus rarement, l'HE est associée à une mastocytose systémique avec mutation de *c-KIT* ou à une leucémie myéloïde chronique *BCR-ABL*$^{+}$.

En pratique

- Il faut distinguer l'exploration d'une HE modérée de celle d'une HE majeure. Dans le premier cas, la recherche de manifestations atopiques, un examen parasitologique des selles (avec Scotch-test) et l'enquête médicamenteuse seront le plus souvent suffisantes. En revanche, en l'absence de cause identifiable et devant la persistance de l'HE (après un traitement d'épreuve antiparasitaire), une prise en charge spécialisée devient nécessaire.
- Il est difficile de retenir un schéma unique d'exploration d'une HE majeure en raison de la grande variété des atteintes organiques et des étiologies sous-jacentes. Le bilan comporte deux volets (qui doivent être réalisés dans le même temps) :
  - recherche d'une **étiologie**;
  - **retentissement** de l'HE.
- Une proposition d'examens complémentaires de première intention et deuxième intention figure dans le tableau 15.3.
- Concernant l'attitude thérapeutique, **tous les médicaments imputables seront arrêtés** avant même le résultat des examens complémentaires.
  Dans un second temps (ou d'emblée en l'absence de modification thérapeutique récente) **un traitement d'épreuve antiparasitaire est souvent proposé de façon systématique.** Outre son action sur une éventuelle toxocarose asymptomatique, le traitement antiparasitaire d'épreuve aura pour intérêt l'éradication de l'anguillule chez les patients ayant séjourné en zone endémique et chez lesquels une corticothérapie pourrait être proposée (albendazole, flubendazol, et/ou ivermectine en cas d'exposition à l'anguillule). En l'absence d'étiologie identifiée et de réponse au traitement antiparasitaire, la poursuite des explorations sera alors conduite dans un centre spécialisé.

Tableau 15.3. Examens complémentaires nécessaires dans l'exploration d'une HE chronique.

En première intention	Après traitement antiparasitaire d'épreuve	À réaliser en centre spécialisé
NFS avec frottis sanguin Ionogramme sanguin, fonction rénale, CRP Bilan hépatique Électrophorèse des protides sériques Sérologie VIH, VHB, VHC Examen parasitologique des selles 3 jours de suite Sérologie toxocarose Sérologies parasitaires orientées par la clinique Radiographie de thorax Échographie abdominale Échographie cardiaque	Sérologie HTLV1 Anticorps antinucléaires ANCA Dosage pondéral des immunoglobulines sériques Dosage des IgE totales sériques Dosage de la vitamine B12 sérique Tryptase sérique Scanner thoraco-abdomino-pelvien Biopsie d'organe selon la symptomatologie (digestive, cutanée)	Myélogramme avec caryotype Immunophénotypage lymphocytaire Recherche d'une clonalité T circulante Recherche du transcrit de fusion FIP1L1-PDGFRA Biopsie d'organe selon la symptomatologie (digestive, cutanée)

Points clés

- Ne jamais négliger une HE (même modérée, surtout si elle est persistante).
- Toute HE nécessite une enquête méthodique et rigoureuse.
- Les causes d'HE à évoquer en priorité sont : parasites, médicaments, cancer ; atopie pour les HE < 1 giga/l.
- Savoir adapter l'enquête parasitaire et éviter les sérologies inutiles.
- Toute HE chronique inexpliquée nécessite des investigations complémentaires réalisées en milieu spécialisé.

CHAPITRE
16

Item 210 – UE 7 Thrombopénie

I. Circonstances de découverte de la thrombopénie
II. Diagnostic positif
III. Diagnostic différentiel
IV. Diagnostic de gravité
V. Diagnostic étiologique
VI. Quelques situations particulières

Objectifs pédagogiques

- Argumenter les principales hypothèses diagnostiques.
- Justifier les examens complémentaires pertinents.

La thrombopénie se définit comme la baisse du taux sanguin des plaquettes en dessous des valeurs de référence. En pratique, ceci correspond le plus souvent à un taux < 150 giga/L.

I. Circonstances de découverte de la thrombopénie

A. Lors d'un syndrome hémorragique

- Les thrombopénies sévères provoquent un purpura : il est pétéchial (souvent en petites taches, en tête d'épingle), non infiltré, isolé ou ecchymotique, parfois associé à de larges hématomes. La découverte d'un purpura impose la prescription d'un hémogramme. Le taux de plaquettes est habituellement inférieur à 20 giga/L. **Il est à noter que l'importance des signes cliniques n'est pas strictement corrélée aux chiffres des plaquettes**
- D'autres manifestations hémorragiques sont possibles : épistaxis, hématuries, gingivorragies, ménorragies, hémorragies digestives ou cérébro-méningées. Toutes doivent conduire à réaliser un hémogramme rapidement.

B. En l'absence de syndrome hémorragique

- Découverte fortuite.
- Parfois la thrombopénie est recherchée du fait de sa fréquence dans un contexte pathologique particulier : hépatopathie, maladie auto-immune, grossesse, sepsis grave, traitement héparinique.
- Dans le cadre d'une enquête familiale de thrombopénie constitutionnelle.
- Plus rarement, enfin, la thrombopénie est découverte lors de manifestations thrombotiques : syndrome des antiphospholipides, purpura thrombotique thrombopénique.

II. Diagnostic positif

Le diagnostic repose sur l'hémogramme : le taux de plaquettes est inférieur à 150 giga/L, quel que soit l'âge.

Il est important que le laboratoire signale les alarmes rendues par les automates et en donne l'interprétation. De même, il devra vérifier l'absence d'agrégats plaquettaires sur lame ou de satellitisme plaquettaire (artefact entraînant une adhérence des plaquettes aux polynucléaires).

III. Diagnostic différentiel

Les fausses thrombopénies ne doivent pas être méconnues. Il peut s'agir de consommation plaquettaire *in vitro* par activation de l'hémostase entraînant des agrégats plaquettaires voire un caillot.

Les causes principales sont :

- le prélèvement fait sur tube inapproprié ;
- l'activation induite par des difficultés de prélèvement ;
- surtout, l'agrégation à l'EDTA, anticoagulant chélateur du calcium présent dans les tubes à hémogramme : la présence de certains anticorps induit une agrégation plaquettaire en présence d'EDTA, génératrice de fausse thrombopénie.

D'où la règle, en cas de thrombopénie, surtout lorsqu'elle est de découverte fortuite, de confirmer par une seconde détermination à partir d'un prélèvement effectué sur un autre anticoagulant – le plus fréquemment, sera utilisé le tube pour hémostase, contenant du citrate ; la valeur finale devra alors tenir compte d'un facteur de dilution de 10 % conduisant à sous-estimer légèrement les chiffres rendus par l'automate.

IV. Diagnostic de gravité

L'estimation de la gravité conditionne la conduite à tenir : gestion d'urgence et hospitalisation ou démarche diagnostique étiologique en consultation.

Cette appréciation repose sur des critères cliniques et biologiques.

Critères de gravité

Critères cliniques

Les plus importants sont :

- la présence d'un purpura cutanéomuqueux extensif, *a fortiori* s'il est nécrotique ;
- la découverte de bulles hémorragiques endobuccales ;
- l'apparition de signes neurologiques ou d'une céphalée intense et persistante ;
- la présence d'hémorragies au fond d'œil.

Critères biologiques

- Le seuil de gravité peut être situé à 20 giga/L. La découverte d'une thrombopénie < 20 giga/L impose donc l'hospitalisation ou un avis spécialisé urgent.
- Entre 20 et 50 giga/L, les signes hémorragiques sont rares, sauf facteur surajouté : prise de médicaments antiplaquettaires, anomalie fonctionnelle plaquettaire associée, en particulier hémopathie (myélodysplasie, maladie de Waldenström), anomalie de la coagulation associée, traumatisme même minime.
- Les taux de 50 à 150 giga/L sont habituellement asymptomatiques (sauf thrombopathie associée).

V. Diagnostic étiologique

La démarche diagnostique doit tenir compte de la physiopathologie, qui classe les thrombopénies en deux catégories (tableau 16.1) :

- *thrombopénies périphériques* : la production médullaire est normale, mais les plaquettes sont détruites, consommées ou séquestrées ;
- *thrombopénies centrales*, liées à une diminution ou une insuffisance de production médullaire.

En théorie, le myélogramme permet de séparer ces deux entités. Dans la réalité, un myélogramme normal n'exclut pas une diminution de production médullaire et ne permet donc pas d'affirmer une origine périphérique. Cet examen ne doit pas être systématique et sera réalisé lorsqu'on suspecte une hémopathie, voire en cas de doute avant de mettre en place un traitement susceptible de la masquer (corticoïdes).

C'est donc l'étude attentive du contexte par l'interrogatoire, l'examen clinique et le bilan biologique initial (hémogramme bilan de coagulation) qui doit orienter les investigations.

Une question est essentielle : la thrombopénie est-elle isolée ? Cette notion est à rechercher :

- par l'interrogatoire : prise de médicaments, récente ou ancienne ; certains médicaments sont connus pour être possiblement responsables de thrombopénie : héparines, quinine, quinidine, sulfamides, abciximab ;
- par l'examen clinique : contexte infectieux, grossesse, recherche d'adénopathie, de splénomégalie, d'hépatomégalie ou de signes évoquant une atteinte des autres lignées (syndrome anémique, signes cutanés ou muqueux d'agranulocytose, infiltrats leucémiques divers) ;
- par l'hémogramme : en dehors d'une possible anémie ferriprive associée, il permet d'orienter le diagnostic ou, au moins, les examens ;
- par un bilan de coagulation (TP, TCA, fibrinogène) afin d'éliminer une CIVD (coagulation intravasculaire disséminée)

A. Thrombopénies périphériques

1. Purpura thrombopénique immunologique, ou auto-immun

Appelé parfois encore, à tort, purpura thrombopénique idiopathique (PTI), c'est le premier diagnostic à évoquer devant une thrombopénie isolée, le caractère isolé étant défini sur les trois critères précédents : interrogatoire, examen clinique, hémogramme. Il n'existe, à ce jour

Tableau 16.1. Principales thrombopénies classées en fonction du mécanisme d'apparition.

Thrombopénies d'origine périphérique	• Par hyperdestruction : – purpura thrombopénique immunologique – thrombopénies des maladies auto-immunes – allo-immunisation materno-fœtale – thrombopénies médicamenteuses – thrombopénies infectieuses ou post-infectieuses
	• Par consommation excessive : – CIVD, indépendamment de l'origine (hémorragies et thromboses) – micro-angiopathies thrombotiques (thromboses)
	• Par séquestration : hypersplénisme, quelle qu'en soit l'origine : hypertension portale, parasitose, hémopathie, infection
Thrombopénies centrales	– Aplasie médullaire – Hémopathies malignes : leucémies, myélodysplasie, envahissement lymphomateux – Envahissement métastatique néoplasique – Carences vitaminiques : B12, folates – Mégalobastose non carentielle : médicamenteuse ou toxique

aucun critère diagnostique positif pour poser le diagnostic qui reste donc un diagnostic d'exclusion. Il est de règle d'éliminer aussi une infection par VIH, VHB et VHC +++.

La recherche d'anticorps anti-plaquettes n'est pas réalisée en première intention.

Le myélogramme est peu contributif et son indication est discutée, sauf lorsqu'on veut éliminer une hémopathie maligne, en particulier avant de mettre en place un traitement par corticoïdes.

La forme la plus fréquente est le PTI aigu de l'enfant, d'apparition brutale et d'évolution habituellement favorable, spontanément ou sous traitement. Les hémorragies y sont rares. Le passage à la chronicité est néanmoins possible, mais cette évolution est plutôt le fait du PTI de l'adulte.

2. Autres thrombopénies par hyperdestruction

Thrombopénies immunologiques lors de maladies auto-immunes

Lupus érythémateux disséminé, syndrome d'Evans qui associe à la thrombopénie immunologique une anémie hémolytique auto-immune.

Thrombopénies par allo-anticorps

Post-transfusionnelle ou, dans un contexte néonatal, allo-immunisation fœto-maternelle ou transmission passive d'anticorps anti-plaquettes par une mère elle-même porteuse d'un PTI, même si celui-ci est en rémission.

3. Thrombopénies médicamenteuses

Nous avons évoqué les thrombopénies induites par l'héparine qui sont traitées au chapitre des traitements antithrombotiques (*cf.* Item 326, au chapitre 22) et se diagnostiquent par l'anamnèse associée à des tests biologiques spécifiques.

Il faut citer les principaux médicaments autres que les héparines : antiarythmiques, antiépileptiques, antibiotiques, **chimiothérapies anticancéreuses**.

4. Thrombopénies infectieuses ou post-infectieuses

Elles doivent être recherchées systématiquement par sérologie VIH, VHC, VHB.

Chez l'enfant, des thrombopénies transitoires post-infectieuses sont fréquentes, après CMV, EBV, parvovirus.

5. Thrombopénies par consommation

Dans ces syndromes ou maladies, les plaquettes sont impliquées dans un processus d'hémostase du fait d'une activation excessive de l'hémostase et sont donc consommées.

Dans ce cadre se distinguent les micro-angiopathies thrombotiques et la CIVD.

Micro-angiopathies thrombotiques

Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), appelé encore syndrome de Moschowitz, associe une fièvre, des troubles de la conscience et des douleurs abdominales. Le bilan biologique révèle une anémie hémolytique par fragmentation, indiquée par la présence de schizocytes, ou hématies en lames, associée à une insuffisance rénale. Le diagnostic repose sur la diminution de l'enzyme ADAMTS13. Des éléments concordants plaident pour la nature auto-immune de cette affection.

Le syndrome hémolytique et urémique est retrouvé chez l'enfant avec diarrhée, oligo-anurie, thrombopénie et hémolyse. Il est en général d'origine infectieuse (*Escherichia coli* ou *Shigella*).

On peut en rapprocher le HELLP syndrome des femmes enceintes.

Coagulation intravasculaire disséminée

Elle survient dans des circonstances cliniques particulières : sepsis surtout à Gram négatif, pathologies obstétricales, leucémies, cancers, hémolyse aiguë, accidents transfusionnels. La thrombopénie en est un signe essentiel, associé à la baisse du fibrinogène.

6. Thrombopénies par séquestration

Ce sont en général des thrombopénies modérées, souvent associées à une neutropénie, elle aussi modérée, voire à une anémie. Elles peuvent se voir dans toutes les maladies où existe une splénomégalie : hépatopathies avec hypertension portale, parasitoses, hémopathies (myélofibrose en particulier). En fonction des étiologies, la thrombopénie peut relever de mécanismes associés : consommation lors de CIVD, origine centrale lors d'hémopathies malignes.

B. Thrombopénies centrales

Elles sont dues à une insuffisance de production médullaire dans un contexte d'hémopathies, malignes ou non. Ces thrombopénies ne sont qu'exceptionnellement isolées – le diagnostic peut alors être très difficile.

Le diagnostic se fait habituellement par le myélogramme, éventuellement la biopsie médullaire.

Les principales maladies en cause sont :

- les aplasies médullaires ;
- les hémopathies malignes : leucémies aiguës, myélodysplasies, syndromes myéloprolifératifs acutisés, envahissement lymphomateux ;
- cancers solides métastasés à la moelle ;
- atteintes médullaires d'origine médicamenteuse ou toxique ;
- mégaloblastoses : carences en folates ou vitamine B12, origine toxique ou médicamenteuse.

C. Thrombopénies constitutionnelles

Elles sont rares et doivent être distinguées des thrombopénies néonatales par sepsis ou allo-immunisation materno-fœtale. Les thrombopénies constitutionnelles sont habituellement modérées et peuvent être diagnostiquées à tout âge.

Plusieurs éléments peuvent orienter vers ce diagnostic :

- la notion de thrombopénie familiale ;
- l'association à une altération des fonctions plaquettaires ;
- l'association à un contexte polymalformatif ou dysimmunitaire.

Les principales sont les amégacaryocytoses congénitales, le syndrome de Wiskott-Aldrich, la maladie de May-Hegglin et les autres dites du groupe de thrombopénies MYH9.

Le diagnostic relève de centres spécialisés.

VI. Quelques situations particulières

A. Thrombopénies chez la femme enceinte

Diverses causes de thrombopénie sont observables au cours de la grossesse : PTI (surtout au premier trimestre), maladies auto-immunes (lupus), infections virales (VIH, CMV, EBV), médicaments.

Certaines situations sont spécifiques à la grossesse : thrombopénie gestationnelle, hypertension et prééclampsie/éclampsie, HELLP syndrome (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets*) et, plus rarement, stéatose hépatique aiguë gravidique.

- La thrombopénie gestationnelle est observée au cours de 5 à 7 % des grossesses normales et représente la vaste majorité des thrombopénies de la grossesse. Il s'agit d'une diminution progressive de la numération plaquettaire au cours du deuxième et du troisième trimestre (hémodilution), habituellement autour de 90–140 giga/L (si < 70 giga/L : envisager une autre étiologie). La surveillance est restreinte : recherche d'une hypertension artérielle, d'une protéinurie, éventuellement d'anticorps antinucléaires et antiphospholipides (qui seront négatifs).
- La prééclampsie est associée à une thrombopénie dans un tiers des cas : elle survient habituellement après cinq mois de grossesse, chez les primipares de moins de 20 ans ou plus de 30 ans. On observe une hypertension artérielle plus ou moins forte, des douleurs abdominales, une protéinurie.
- Le HELLP syndrome est rare, grave, survenant au dernier trimestre de la grossesse : il se rapproche du PTT. Anémie hémolytique avec schizocytes, thrombopénie plus ou moins sévère, augmentation des transaminases et des LDH sont recherchées.

B. Thrombopénies chez le nouveau-né

De gravité et d'intensité variables, elles sont observées dans de nombreuses circonstances.

- Une symptomatologie hémorragique avec thrombopénie sévère (< 20 giga/L) est observable dans les thrombopénies allo-immunes. La mère développe des anticorps (le plus souvent anti-HPA1a) qui traversent la barrière placentaire et provoquent la thrombopénie, durant deux à quatre semaines. La recherche d'anticorps anti-plaquettes chez la mère (dirigés contre un antigène paternel) permet le diagnostic.
- Les infections congénitales (CMV, toxoplasmose, VIH), périnatales (*E. coli*, streptocoque B, *Haemophilus*) ou néonatales tardives (sepsis tardif, entérocolite nécrosante, staphylocoques à coagulase négative, bacilles à Gram négatif) s'accompagnent fréquemment d'une thrombopénie, parfois très sévère. Le diagnostic repose sur les prélèvements bactériovirologiques adéquats.
- Une thrombopénie (modérée, inconstante, rarement au premier plan) est décrite dans diverses situations : asphyxie, hypothermie (qui se complique parfois de CIVD), insuffisance placentaire (prééclampsie, diabète, retard de croissance intra-utérin), mère présentant une maladie auto-immune (lupus, PTI) ou ayant pris des médicaments.

C. Thrombopénies dans un contexte de transfusions sanguines

- La thrombopénie de dilution ne s'observe que lors de transfusions massives (au-delà de dix concentrés érythrocytaires).
- L'accident transfusionnel immédiat peut revêtir plusieurs aspects, de la simple inefficacité transfusionnelle des concentrés érythrocytaires jusqu'aux formes graves, qui s'accompagnent d'un état de choc avec collapsus et se compliquent parfois de CIVD (*cf.* Item 325, au chapitre 25).
- Le purpura transfusionnel est un accident grave et retardé de la transfusion. Aujourd'hui peu fréquent, il survient cinq à sept jours après transfusion d'un produit sanguin contenant des plaquettes. Le purpura est très thrombopénique et dure sept à dix jours. Il est lié à la présence d'anticorps anti-plaquettes (anti-HPA1a) apparus lors d'une transfusion ancienne ou d'une grossesse (ils doivent être recherchés pour confirmer le diagnostic).

Points clés

- Un purpura disséminé, pétéchial et ecchymotique, cutané et muqueux doit faire évoquer une thrombopénie.
- Le risque hémorragique d'une thrombopénie est important lorsque les plaquettes sanguines sont en dessous de 20 giga/L. Il est, en règle générale, absent lorsque les plaquettes sont supérieures à 50 giga/L (en dehors d'une thrombopathie associée).
- Une thrombopénie qui ne s'accompagne pas de signes hémorragiques (surtout si elle est importante) doit faire rechercher une « pseudo-thrombopénie » par agglutination *in vitro* liée à l'EDTA.
- L'interrogatoire, l'examen clinique et l'hémogramme (avec le frottis) permettent souvent une orientation pour le diagnostic étiologique.
- Le myélogramme permet de séparer les thrombopénies centrales et les thrombopénies périphériques, mais n'est pas indispensable en première intention, notamment chez l'enfant si la thrombopénie est isolée et se corrige rapidement.
- Les transfusions plaquettaires sont surtout efficaces dans les thrombopénies centrales.
- Une thrombopénie contre-indique de pratiquer sans mesures thérapeutiques les injections intramusculaires, les biopsies percutanées, les ponctions profondes (lombaire, pleurale, péricardique) et les interventions chirurgicales.

Pour en savoir plus

Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte. Protocole national de diagnostic et de soins. HAS, octobre 2009. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/ald_2_pnds_pti_imune_enft_adulte_web.pdf




This page intentionally left blank

CHAPITRE

17

Item 211 – UE 7 Purpuras

I. Diagnostic
II. Purpuras plaquettaires
III. Purpuras vasculaires

Objectifs pédagogiques

- Argumenter les principales hypothèses diagnostiques.
- Justifier les examens complémentaires pertinents.

I. Diagnostic

Il s'agit d'un syndrome clinique fait de macules érythémateuses dues à l'extravasation spontanée (ou suite à un traumatisme minime) de globules rouges dans le derme, qui ne s'effacent pas à la vitropression.

Les éléments purpuriques peuvent être d'âges différents. Ils disparaissent sans séquelle en quelques jours, en passant par toutes les couleurs de la biligénie locale (rouge, puis violet, bleu et jaune). Cependant, la répétition de lésions sur le même site est susceptible de laisser place à une dyschromie brunâtre voire à des cicatrices blanchâtres.

Le purpura peut s'accompagner d'un saignement des muqueuses.

Le purpura signe soit une anomalie des plaquettes, (anomalie quantitative ou qualitative des plaquettes) soit une pathologie vasculaire intrinsèque.

Il est classique de décrire plusieurs présentations cliniques de purpuras :

- pétéchial : éléments punctiformes de la taille d'une tête d'épingle ;
- ecchymotique : placards plus ou moins larges aux contours mal limités ;
- vibices (plus rares) : ecchymoses particulières qui prennent l'aspect de traînées linéaires le long des plis de flexion ;
- nécrotique : pétéchies ou ecchymoses qui sont surélevées par une zone de nécrose.

Devant un purpura, deux diagnostics d'urgence doivent être évoqués :

- le purpura thrombopénique sévère (plaquettes < 20 g/l) avec un risque d'hémorragies spontanées graves ;
- le purpura fulminans, d'origine infectieuse.

Tout purpura fébrile doit faire évoquer un Purpura Fulminans et est une urgence médicale absolue.

A. Diagnostic de gravité

Les signes de gravité seront recherchés parallèlement au diagnostic étiologique, afin de savoir rapidement s'il s'agit d'un purpura plaquettaire ou vasculaire.

Le diagnostic de gravité repose :

- sur la présence d'hémorragies spontanées : bulles hémorragiques intrabuccales, saignements digestifs, hémorragie au fond d'œil ;
- en cas de purpura fébrile : caractère rapidement extensif ou nécrotique, aspect en carte de géographie (purpura fulminans) ;
- sur une localisation susceptible d'avoir un retentissement fonctionnel (pharyngé, par exemple) ;
- sur l'existence d'un traitement antiplaquettaire ou anticoagulant associé.

B. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel permet d'éliminer :

- les *angiomes* (tumeurs vasculaires), qui s'effacent à la vitropression ;
- les *télangiectasies* (dilatations pulsatiles permanentes de petits vaisseaux de la peau et des muqueuses – dont la maladie de Rendu-Osler constitue un exemple), qui s'effacent à la vitropression ;
- la *maladie de Kaposi*, avec des lésions violacées ou brunâtres en règle nodulaires, souvent associées sur les membres inférieurs à un œdème ;
- mais aussi les *piqûres de puces*, centrées par un point noir.

C. Nuances sémiologiques

Un purpura thrombopénique associe en règle ecchymoses et pétéchies, et n'a aucun volume.

Un purpura thrombopathique est uniquement ecchymotique, pratiquement jamais pétéchial.

A contrario, les purpuras d'origine vasculaire sont pour l'essentiel purement pétéchiaux, volontiers infiltrés ce qui les rend palpables. Leur origine est le plus souvent infectieuse ou inflammatoire/immunologique. Leur diagnostic général nécessite une description très précise du purpura, de ses conditions d'apparition et du tableau clinique global.

Ainsi – et c'est toute la difficulté de la situation clinique –, le raisonnement ne saurait se résumer à l'arbre diagnostique des thrombopénies. Ce dernier est traité à part même s'il fait partie intégrante de la question.

On distingue donc purpuras plaquettaires et purpuras vasculaires.

II. Purpuras plaquettaires

A. Purpuras par thrombopénie

Ils sont traités au chapitre 16 (Item 210).

Qu'il soit permis d'insister ici sur le fait qu'une thrombopénie modérée sans purpura est *a priori* liée à une agrégation à l'EDTA et mérite d'être vérifiée sur citrate ou au bout du doigt, et que le tableau classique des PTI ne comporte pas de splénomégalie.

B. Purpuras par thrombopathies constitutionnelles ou acquises

Les plaquettes sont quantitativement normales. Le Temps de Saignement ne doit plus être réalisé. Il s'agit d'un examen peu reproductible, d'interprétation variable selon l'opérateur. Cet examen n'est plus inscrit à la nomenclature des actes de biologie.

1. Thrombopathies acquises

Les thrombopathies acquises sont très fréquentes, *prioritairement médicamenteuses*, dépistées par l'interrogatoire et la lecture des ordonnances du patient. Les médicaments antiplaquettaires en sont de très loin les premiers responsables, bien plus que les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les dérivés de la pénicilline, largement cités dans les manuels d'officines de préparation aux concours sans substrat bien tangible…

Les thrombopathies acquises s'observent également dans certaines *maladies systémiques* : surtout la maladie de Waldenström par adsorption non spécifique de l'IgM sur les plaquettes, mais aussi syndromes myéloprolifératifs, myélodysplasies, insuffisances rénales et myélomes.

2. Thrombopathies constitutionnelles

Les thrombopathies constitutionnelles sont rares et potentiellement graves.

Leur diagnostic repose sur :

- l'étude des fonctions plaquettaires : adhérence, agrégation sous l'effet d'inducteurs divers ;
- la morphologie plaquettaire, notamment la taille des plaquettes (dans des cas exceptionnels, la microscopie électronique peut également être contributive) ;

On distingue ainsi, schématiquement :

- les anomalies de l'adhérence plaquettaire au sous-endothélium, de type maladie de Jean Bernard-Soulier par anomalie ou déficit de la GPIb-IX ;
- les anomalies de l'agrégation plaquettaire, de type maladie de Glanzmann avec défaut de la GPIIb/IIIa ;
- les anomalies des pools plaquettaires.

Le facteur Willebrand participant normalement à la liaison entre le GPIb-IX et le sous-endothélium, la maladie de Willebrand s'accompagne également de la perturbation de la fonction d'adhérence au sous-endothélium. Le purpura y est très rarement au premier plan : dans cette affection, les hémorragies amygdaliennes sont les plus évocatrices, les hémorragies utérines les plus fréquentes.

III. Purpuras vasculaires

La question est dominée par les purpuras infectieux et les purpuras immunologiques. Cependant, certains purpuras sont liés à une fragilité capillaire constitutionnelle ou acquise voire à une simple carence en vitamine C. Il est important de les connaître, pour s'orienter rapidement et sans surenchère dans les investigations.

A. Purpura par anomalies constitutionnelles du vaisseau

1. Anomalies héréditaires du collagène

- De type maladie d'Ehlers-Danlos, dans laquelle le purpura s'associe à une hyperlaxité ligamentaire et cutanée avec cicatrisation anormale.
- De type pseudo-xanthome élastique, avec des hémorragies artérielles et parfois des thromboses.

2. Fragilité capillaire constitutionnelle

Fréquente, symptomatique chez la femme jeune, qui se traduit exclusivement par des ecchymoses pour des chocs minimes sans aucun critère de gravité.

B. Purpura par atrophie des tissus de soutien des vaisseaux cutanés

Caractéristique par sa localisation à la face dorsale de la main et de l'avant-bras, sa couleur violine, parfois la présence de stries vasculaires jaunâtres, il peut être lié à l'âge (purpura sénile de Bateman) ou à un traitement corticoïdes au long cours, dont il est rarement alors le seul stigmate (syndrome cushingoïde).

C. Purpura du scorbut

Caractéristique, avec des pétéchies périfolliculaires, des ecchymoses cutanées et/ou muqueuses, le déchaussement dentaire, il est en recrudescence et guérit avec l'apport de vitamine C.

D. Purpura infectieux

Il sera évoqué de principe devant tout purpura fébrile, surtout s'il s'accompagne de signes de choc ou de CIVD.

Il convient de penser à l'endocardite d'Osler et au purpura fulminans.

1. Maladies virales éruptives

Les lésions peuvent prendre un aspect purpurique (exanthème purpurique), le plus souvent par l'association d'une thrombopénie à la fragilisation vasculaire. Le lien avec l'infection est immédiat, la situation bénigne.

2. Endocardite d'Osler

L'endocardite d'Osler doit être évoquée de principe devant un purpura fébrile, de localisation conjonctivale et sus-claviculaire.

Il y a souvent d'autres signes cutanés (nodules d'Osler à la face palmaire des doigts, flammèches sous-unguéales) mais cette suspicion, même si le souffle valvulaire cardiaque n'est pas perçu, est suffisante pour lancer sans attendre hémocultures et échographie cardiaque transthoracique voire transœsophagienne. Parfois, le germe peut être trouvé dans une pustule cutanée.

3. Purpura fulminans

Le purpura fulminans constitue une urgence vitale absolue.

Plus fréquent chez l'enfant et le nourrisson et dans un contexte épidémique, il est caractéristique par le contexte fébrile, volontiers associé à une mauvaise tolérance hémodynamique voire un choc avec marbrures des genoux, hypotension sévère, tachycardie et troubles de conscience. Le purpura est nécrotique, souvent extensif avec des ecchymoses en carte de géographie. La CIVD y est fréquente, ainsi que la thrombopénie. L'hémogramme est celui d'une infection bactérienne sévère – le plus souvent à méningocoques, mais ce n'est pas exclusif.

Il s'agit d'une urgence justifiant l'admission immédiate en réanimation ; les chances de survie sont proportionnelles à la rapidité de mise en œuvre de l'antibiothérapie à large spectre par céphalosporines de troisième génération (ceftriaxone 100 mg/kg/j).

E. Purpuras par vascularite et par un mécanisme immunologique avec complexes immuns

Le purpura est alors assez caractéristique car essentiellement *pétéchial et infiltré* (le « purpura » a un volume sous le doigt) et prédomine largement aux *membres inférieurs*, évoluant volontiers par *poussées*.

Les **vascularites** sont évoquées devant l'association à :

- d'autres lésions cutanées : cocardes érythémateuses et nodules dermiques complétant le trisyndrome de Gougerot ; urticaire ; livedo réticulaire des membres inférieurs ;
- et surtout à une atteinte extra-cutanée : arthralgies, myalgies, syndrome de Raynaud, neuropathie périphérique, glomérulopathie.

Le diagnostic général des vascularites nécessite des tests d'inflammation ainsi que l'électrophorèse des protéines sériques et l'étude de la fonction rénale, la recherche d'ANCA, d'anticorps antinucléaires, d'anticorps dirigés contre les antigènes nucléaires solubles, de cryoglobuline et la biopsie d'un organe atteint (rein, muscle, nerf, poumon, etc.). L'hémogramme et les tests d'hémostase courants sont nécessaires mais le plus souvent peu contributifs.

La biopsie de peau montre le plus souvent une vascularite leucocytoclasique. En immunofluorescence, on peut observer un dépôt d'immunoglobulines, de fibrinogène et/ou de complément dans ces lésions.

1. Angéite par hypersensibilité aux médicaments

- Antibiotiques (pénicillines, cyclines, sulfamides, etc.).
- AINS.
- Diurétiques thiazidiques voire AVK.

2. Purpura rhumatoïde de Schönlein-Henoch par dépôts de complexes immuns à IgA

Purpura vasculaire orthostatique, avec arthralgies et fièvre modérée, susceptible de manifestations voire de complications abdominales et d'atteinte rénale, c'est la vascularite la plus fréquente de l'enfant. Dans le détail :

- après un épisode infectieux, apparition d'un purpura pétéchial des membres inférieurs, symétrique, infiltré, évoluant par poussées successives aggravées par l'orthostatisme ;
- le purpura est prurigineux, parfois accompagné par des œdèmes et/ou une urticaire ;
- associé de façon brutale à des arthralgies prédominant aux grosses articulations (des membres inférieurs) ;
- parfois compliqué de douleurs abdominales, d'hématurie voire d'insuffisance rénale.

L'évolution est le plus souvent favorable sans séquelle s'il n'y a pas de complications abdominales à court terme (invagination intestinale aiguë, occlusion, perforation) ou rénales à long terme.

La biopsie rénale est indiquée s'il y a hypertension artérielle ou insuffisance rénale, si la protéinurie dépasse 1 g/24 heures ou dure plus de six mois. Elle met en évidence une glomérulopathie segmentaire et focale avec dépôts mésangiaux d'IgA.

3. Purpura vasculaire dysglobulinémique

Il en existe plusieurs formes.

Purpura hyperglobulinémique polyclonal, fréquemment lié à l'existence de complexes immuns circulants

Lupus, polyarthrite, syndrome de Sjögren, sarcoïdose, cirrhose. Il évolue par poussées prédominant aux membres inférieurs.

Purpura cryoglobulinémique

Ses manifestations sont favorisées par l'exposition au froid et peuvent s'accompagner d'une neuropathie périphérique et/ou d'une glomérulopathie. Les cryoglobulinémies doivent être cherchées systématiquement en présence d'une lymphoprolifération maligne ou d'une hépatite C. En miroir, leur découverte impose la recherche de ces affections.

Il est classique d'en décrire trois types, les IgM étant très fréquemment au moins partiellement impliquées :

- type I, qui est monoclonal ;
- type II, qui associe un composant monoclonal à un autre, polyclonal ;
- type III, qui est polyclonal.

Purpura de l'amylose AL

Structure amorphe β-plissée par précipitation de chaînes légères monotypiques, le plus souvent lambda. L'aspect est reconnaissable sur la pièce d'anatomie pathologique par une coloration par le rouge Congo et un dichroïsme vert-jaune en lumière polarisée. Le purpura est évocateur par son siège au cou, aux paupières, aux plis. Le tableau clinique des formes les plus avancées est dominé par des anomalies cardiaques, rénales, neurologiques et un déficit en facteur X circulant (par « trappage » splénique).

Purpura au cours des simples gammapathies monoclonales

Il est alors de physiopathologie complexe et susceptible de s'accompagner d'épistaxis. Une maladie de Willebrand acquise doit être recherchée systématiquement devant une gammapathie monoclonale associée à un purpura.

4. Angéites nécrosantes, collagénoses

Enfin, un purpura vasculaire est parfois observé dans le tableau des angéites nécrosantes et des collagénoses :

- des vascularites systémiques de l'adulte (périartérite noueuse, maladie de Wegener, maladie de Churg et Strauss, polyangéite microscopique) ;
- des connectivites auto-immunes : lupus, polyarthrite, syndrome de Gougerot-Sjögren, syndrome de Sharp.

Points clés

- Le diagnostic des purpuras est un exercice parfois compliqué, qui demande un examen clinique soigneux, même et surtout dans une atmosphère d'urgence, et ne saurait se résumer à l'exploration d'une éventuelle thrombopénie quand bien même celle-ci serait présente.
- Le purpura peut être isolé ou associé à une organomégalie.
- L'association **purpura + fièvre** constitue une **urgence**.
- Un purpura thrombopénique est ecchymotique et pétéchial, sans volume. Il faut rechercher des signes de gravité : bulles hémorragiques intrabuccales et signes d'atteintes du système nerveux central. (Attention aux formes frustes !)
- Un purpura vasculaire est pétéchial et infiltré, sa sémiologie générale est plus riche.
- Il est important de ne pas se focaliser sur le seul hémogramme – même s'il est essentiel : le diagnostic est centré sur le chiffre de plaquettes – et de s'assurer d'un interrogatoire et d'un examen physique attentifs.



This page intentionally left blank

CHAPITRE

18

Item 198 – UE 7 Biothérapies et thérapies ciblées

I. Thérapies cellulaires
II. Thérapies ciblées

Objectifs pédagogiques

- Connaître les bases cellulaires et moléculaires des cellules souches embryonnaires et adultes, des cellules reprogrammées.
- Connaître les principes des thérapies cellulaires et géniques.
- Expliquer les principes d'évaluation des biothérapies.
- Connaître les bases cellulaires et tissulaires d'action des thérapies ciblées.
- Argumenter les principes de prescription et de surveillance.

I. Thérapies cellulaires

Les greffes représentent aujourd'hui une thérapeutique majeure dans la prise en charge des hémopathies malignes et, dans une moindre mesure, de certaines hémopathies bénignes. Il convient de différencier les autogreffes des allogreffes de par leur mécanisme d'action, leurs complications et leurs indications. L'autogreffe, repose sur l'effet antitumoral de la chimiothérapie prégreffe, appelée conditionnement. L'allogreffe, elle, repose à la fois sur l'effet antitumoral du conditionnement mais aussi sur une réaction immunologique allogénique appelée « effet greffon contre tumeur » (GVT) – parfois aussi appelée greffon contre leucémie (GVL). Dans les deux situations, les cellules souches hématopoïétiques (CSH) prélevées chez le patient (autogreffe) ou chez un donneur sain (allogreffe) sont capables de reconstituer une hématopoïèse efficace (tableau 18.1).

A. Cellules souches hématopoïétiques

1. Définitions et propriétés

Les CSH, présentes en très faible quantité dans l'organisme, sont des cellules multipotentes capables de s'autorenouveler et de se différencier en cellules sanguines spécialisées. Cette dernière propriété les différencie de l'œuf (ou zygote), seule cellule totipotente (capable de donner l'ensemble des cellules de l'organisme) et des cellules souches embryonnaires qui sont pluripotentes.

Les CSH ont pour fonction d'assurer le renouvellement des cellules lymphoïdes et myéloïdes. En situation physiologique, les CSH sont majoritairement quiescentes. Cette quiescence les protège du risque d'accumulation de mutations génétiques lors de la réplication de l'ADN et en partie des agressions extérieures comme les chimiothérapies. En réponse à des

Tableau 18.1. **Cellules souches hématopoïétiques : autogreffe *versus* allogreffe**

	Autogreffe	Allogreffe
Effet antitumoral	Cytotoxicité directe (chimiothérapie haute dose)	Cytotoxicité directe Cytotoxicité indirecte : alloréactivité
Sources de cellules souches	Patient lui-même	Fratrie Donneur phéno-identique Sang de cordon
Conditionnement	Myélo-ablatif	Myélo-ablatif Atténué
Effets secondaires	Aplasie Stérilité Néoplasies secondaires	Aplasie Néoplasies secondaires GVH aiguë et chronique Nombreuses complications à long terme (endocrinopathies, stérilité, cardiopathies, etc.)
Immunosuppresseurs	Non	Oui
Principales indications	Myélome Lymphomes non hodgkiniens	Leucémies aiguës Myélodysplasies de mauvais pronostic Myélofibroses primitives Aplasies médullaires (chez patients jeunes) Autres hémopathies de mauvais pronostic

signaux de stress (hémorragie, chimiothérapie aplasiante), les cellules souches peuvent sortir de leur état de quiescence, se multiplier rapidement et se différencier pour reconstituer l'hématopoïèse.

Sur le plan phénotypique, les CSH sont caractérisées par l'expression du marqueur de surface CD34, l'absence de marqueur de lignées myéloïde ou lymphoïde et l'absence du marqueur CD38. L'expression du marqueur CD34 permet en pratique quotidienne leur isolement et leur purification grâce à l'utilisation d'anticorps monoclonaux.

2. Micro-environnement : notion de niche

Les CSH sont localisées dans la moelle osseuse au sein d'une niche où elles établissent de multiples interactions avec leur micro-environnement (cellules endothéliales, ostéoblastes, cellules souches mésenchymateuses, etc.). Ces interactions se font par le biais de molécules d'adhérence comme les molécules de la famille des intégrines et des cadhérines et par des cytokines et chimiokines. La chimiokine CXCL12, dont le récepteur CXCR4 est exprimé à la surface des cellules souches hématopoïétiques, joue un rôle majeur dans leur maintien au sein de la niche. L'homéostasie des cellules souches et la balance entre quiescence, prolifération et différenciation est un phénomène complexe, conséquence de signaux intrinsèques (expression de certains gènes) et extrinsèques (chimiokines, cytokines) provenant des cellules de la niche.

3. Circulation : « homing » et mobilisation

Bien que majoritairement localisées dans la moelle osseuse, les CSH circulent de façon physiologique en faible nombre dans la circulation sanguine. Leur capacité à migrer dans la moelle osseuse est appelée le « *homing* ». Cette propriété fait appel à des chimiokines (notamment à un gradient de CXCL12) et à des molécules d'adhérence (sélectines, intégrines) exprimées préférentiellement par les cellules endothéliales médullaires. La compréhension des mécanismes impliqués dans la circulation des CSH a permis l'élaboration de stratégies de mobilisation.

La mobilisation fait appel en pratique clinique à des facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF), parfois associés à un inhibiteur de CXCR4 ; cette mobilisation peut se faire à distance de toute chimiothérapie (« à l'état basal ») ou en sortie d'aplasie :

- le G-CSF entraîne une expansion des progéniteurs myéloïdes et favorise la mobilisation des cellules souches en activant des protéases clivant les molécules d'adhérence. L'administration de G-CSF est par ailleurs associée à une baisse de la concentration en CXCL12 ;
- l'axe CXCL12-CXCR4 peut également être ciblé par le plerixafor, inhibiteur spécifique et réversible du récepteur CXCR4. En se fixant sur CXCR4, le plerixafor inhibe la fixation de la cytokine CXCL12 libérant ainsi les cellules souches hématopoïétiques. Le plerixafor est utilisé lors des échecs de recueil avec le G-CSF seul.

B. Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

1. Principe

L'autogreffe de CSH, c'est-à-dire l'injection au patient de ses propres cellules souches, a pour objectif de permettre la réalisation de chimiothérapies aplasiantes à fortes doses (figure 18.1). En l'absence de greffe, ces chimiothérapies auraient pour conséquence une aplasie très prolongée voire définitive. L'intensification thérapeutique avec autogreffe est un traitement de consolidation, généralement proposé aux patients en bonne réponse à l'issue d'un traitement d'induction, en première ligne de traitement ou en rechute. Son objectif est de limiter le risque de rechute. Compte tenu de la toxicité de cette procédure, l'autogreffe est généralement proposée aux patients de moins de 65 ans en bon état général. Les principales indications sont le myélome et les lymphomes, beaucoup plus rarement les hémopathies aiguës.

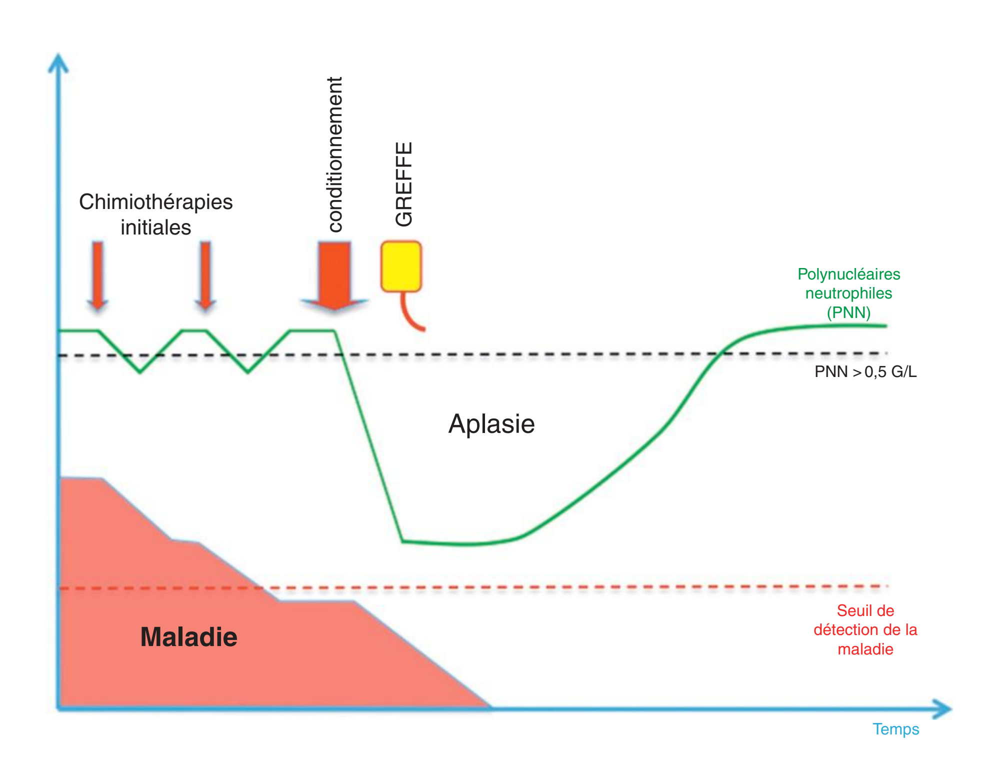


Fig. 18.1. **Principe de l'autogreffe. L'efficacité repose sur la cytotoxicité du conditionnement.**

2. Recueil des CSH

Les CSH sont obtenues par cytaphérèse après une phase de stimulation par des facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF) parfois associés à une chimiothérapie ou au plerixafor.

Afin de limiter le risque de contamination du greffon par les cellules tumorales, la cytaphérèse est réalisée après plusieurs cycles de chimiothérapie. La procédure peut être répétée une à deux fois pour obtenir un nombre suffisant de cellules souches, évalué par le marqueur CD34. Une fois prélevées, les cellules souches sont congelées en azote liquide jusqu'au jour de la greffe.

3. Déroulement de la procédure d'intensification thérapeutique avec autogreffe

La procédure de greffe est uniquement pratiquée dans des services d'hématologie habilités. L'utilisation de chambre à flux laminaire est moins souvent nécessaire. La procédure débute par l'administration du conditionnement (chimiothérapie ± irradiation corporelle totale).

Les CSH sont réinjectées vingt-quatre à quarante-huit heures après la fin du conditionnement. Cette greffe, pratiquée au lit du patient, se déroule de façon similaire à une transfusion sanguine. Les CSH injectées dans la circulation sanguine vont spontanément migrer dans la moelle osseuse pour reconstituer une hématopoïèse (propriété de « *homing* »).

La prise de greffe, qui se traduit indirectement par l'ascension des leucocytes, des plaquettes et l'indépendance transfusionnelle en globules rouges, nécessite en moyenne dix à quinze jours. Dans les pathologies lymphoïdes, les facteurs de croissances granulocytaires sont utilisés pour diminuer la durée de l'aplasie.

4. Effets secondaires

Complications précoces

Toxicité hématologique

L'aplasie chimio-induite expose les patients à différentes complications :

- *risque infectieux* : des mesures d'isolement et une surveillance rapprochée sont nécessaires. Une antibiothérapie probabiliste est débutée dès l'apparition de la fièvre, après réalisation des prélèvements microbiologiques, qui doit être à large spectre, active sur les bacilles à Gram négatif et cocci à Gram positif. Les bêtalactamines à large spectre sont généralement utilisées en première ligne, éventuellement associées aux aminosides et/ou aux glycopeptides en cas de signe de gravité, de suspicion de résistance ou de point d'appel cutané ;
- *risque hémorragique* : la prise en charge de la thrombopénie repose sur un support transfusionnel afin de limiter le risque d'hémorragie pouvant être grave (hémorragies cérébrales, rétiniennes, etc.). Les concentrés plaquettaires doivent être irradiés pour éviter le risque de maladie du greffon contre l'hôte post-transfusionnelle ;
- *risques liés à l'anémie* : un seuil transfusionnel de 80 g/l est généralement retenu ; ce seuil est plus élevé chez les patients avec coronaropathie. Comme pour les plaquettes, les concentrés globulaires doivent être irradiés.

Effets secondaires non spécifiques

La chimiothérapie intensive, par son activité cytotoxique sur les tissus à renouvellement rapide, engendre des effets secondaires non spécifiques des conditionnements de greffe. La toxicité digestive est souvent importante. Elle se traduit par des nausées/vomissements, une mucite (en particulier avec les agents alkylants et l'irradiation corporelle totale) s'exprimant notamment par des diarrhées chez 80 % des patients. L'alopécie est systématique mais réversible.

Complications tardives

- Contrairement à la correction rapide du taux des polynucléaires neutrophiles, la reconstitution immunitaire lymphocytaire T est retardée, pouvant nécessiter plusieurs mois. Une prévention des infections opportunistes (*Pneumocystis*, herpes virus) est recommandée jusqu'à obtention d'un nombre de lymphocytes T $CD4^+$ supérieur à 500 par mm^3. Cette prophylaxie fait appel au cotrimoxazole et au valaciclovir.
- Les chimiothérapies utilisées lors du conditionnement de même que l'irradiation corporelle totale exercent un effet mutagène et exposent le patient à un risque de myélodysplasie, de leucémie aiguë et de néoplasie secondaire.
- L'atteinte de la fertilité est quasi-constante, pouvant aller jusqu'à la stérilité ; des mesures de préservation des gamètes (CECOS) doivent être réalisées avant le conditionnement.
- D'autres complications (cardiaques, pulmonaires, rénales) tardives plus rares peuvent survenir en fonction du spectre de toxicité des chimiothérapies de conditionnement utilisées.

C. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

1. Principe

L'allogreffe consiste en l'injection au patient de cellules souches provenant d'un sujet sain. On distingue aujourd'hui les greffes apparentées (dans l'idéal géno-identiques) où le donneur appartient à la fratrie du patient, des greffes non apparentées (dans l'idéal phéno-identiques) où les cellules souches proviennent d'un donneur inscrit sur le fichier international ou du sang de cordon ombilical.

L'effet antitumoral repose en partie sur la cytotoxicité du conditionnement mais surtout sur un mécanisme immunologique appelé « effet du greffon contre tumeur » (ou greffon contre leucémie). Cet effet allogénique, indépendant de l'activité antitumorale de la chimiothérapie, a permis de développement de conditionnements non myéloablatifs dits atténués pouvant être proposés à des patients plus âgés.

2. Sources de cellules souches hématopoïétiques

La probabilité d'avoir un donneur intrafamilial HLA-compatible est théoriquement de 25 % pour chaque membre de la fratrie du patient, puisque le système est polyallélique, codominant et transmis en bloc (sauf recombinaison interne rare). Si le patient a *n* frères et sœurs, la formule de calcul de probabilité de trouver un donneur géno-identique intrafamilial s'écrit donc : $P = 1 - [(3/4)^n]$. En l'absence de donneur intrafamilial compatible, un donneur phéno-identique est recherché sur le fichier international des donneurs volontaires.

Initialement prélevées par ponction médullaire, les cellules souches sont désormais obtenues dans la majorité des cas par cytaphérèse. Les greffons obtenus par cytaphérèse, plus riche en lymphocyte T que la moelle osseuse, sont associés à la fois à un risque plus élevé de GVH chronique et – en contrepartie – à un risque de rechute moindre.

Le sang de cordon peut constituer dans certaines situations une alternative, notamment en l'absence de donneur HLA-compatible. Le sang de cordon est prélevé après la naissance du nouveau-né par ponction du cordon ombilical clampé à ses deux extrémités puis congelé. Ce type de don est aujourd'hui possible dans de nombreuses maternités habilitées.

3. Déroulement de la procédure de greffe

La greffe allogénique est une procédure lourde, grevée d'une importante toxicité. Elle doit être pratiquée par des équipes hautement spécialisées. Le greffon est administré vingt-quatre à quarante-huit heures après la fin du conditionnement. L'aplasie dure entre deux et trois semaines. Les immunosuppresseurs sont initiés immédiatement après la greffe. Ils visent à

limiter d'une part le risque de rejet de greffe et, d'autre part, celui de maladie du greffon contre l'hôte. Contrairement aux transplantations d'organes solides, les immunosuppresseurs peuvent être, dans la majorité des cas, arrêtés progressivement à distance de la greffe grâce à l'installation d'un phénomène de tolérance immune. Un suivi des patients à vie est indispensable afin de dépister les complications tardives.

4. Complications

Complications à court terme

Toxicités liées à l'aplasie

De façon analogue à l'autogreffe, l'aplasie est une période à risque du fait des cytopénies profondes. Ce risque est encore aggravé par les traitements immunosuppresseurs. Le risque infectieux, notamment fongique, est majeur, nécessitant une hospitalisation en chambre à flux laminaire et une prophylaxie médicamenteuse. Les réactivations virales, notamment de l'EBV et du CMV, sont fréquentes. Une décontamination digestive permet de limiter le risque d'infection bactérienne.

Toxicité sur les muqueuses

L'intensité des conditionnements myéloablatifs est souvent responsable de mucites importantes et de diarrhées, conséquence des lésions intestinales, favorisant les translocations digestives. Certaines chimiothérapies (cyclophosphamide, busulfan) et l'irradiation corporelle totale sont particulièrement toxiques sur les muqueuses.

Maladie veino-occlusive

Elle est caractérisée par une obstruction non thrombotique des capillaires sinusoïdes hépatiques et est principalement observée dans les allogreffes. L'intensité du conditionnement (notamment l'irradiation corporelle totale) représente le principal facteur de risque. La triade diagnostique associe un ictère, une hépatomégalie douloureuse et une prise de poids. Le tableau évolue progressivement vers une insuffisance hépatocellulaire, un syndrome hépatorénal et une défaillance multiviscérale. La mortalité est proche de 50 %. La prévention peut reposer dans certains cas sur l'héparine à dose préventive. Le traitement curatif est principalement symptomatique avec l'arrêt de tous les médicaments hépatotoxiques et néphrotoxiques. Le défibrotide est souvent efficace, au prix d'un risque hémorragique réel.

Cystite hémorragique

Cette complication fait le plus souvent suite à l'utilisation du cyclophosphamide à forte dose, dont le métabolite, l'acroléine, est toxique pour l'épithélium vésical. Une infection à BK-virus est fréquemment associée. La prophylaxie repose sur l'hyperhydratation lors du conditionnement et l'utilisation d'un chélateur de l'acroléine, l'uromitexan. Le traitement curatif est principalement symptomatique : hyperhydratation, lavages vésicaux, correction d'une éventuelle thrombopénie.

Maladie du greffon contre l'hôte aiguë

La maladie du greffon contre l'hôte (*Graft Versus Host,* GVH) est la principale complication de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dont elle est spécifique. Les critères nécessaires pour la survenue d'une GVH, au nombre de trois, ont été définis par Billingham en 1966 :

- le greffon contient des cellules immunocompétentes ;
- l'hôte doit exprimer des antigènes absents chez le donneur ;
- l'hôte doit être immunodéprimé, incapable de rejeter le greffon.

La GVH aiguë survient généralement dans un délai de cent jours après la greffe, parfois plus tardivement notamment dans les greffes à conditionnement atténué. Elle associe de façon inconstante une atteinte cutanée (érythème maculo-papuleux pouvant évoluer vers une desquamation en lambeaux), hépatique (cholestase ictérique) et digestive (diarrhées et douleurs abdominales). Le traitement repose en première intention sur la corticothérapie.

Complications à long terme

Maladie du greffon contre l'hôte chronique

Apparaissant habituellement après J100 post-greffe, la GVH chronique peut concerner l'ensemble des organes et est la principale cause de morbidité après allogreffe. Son incidence est d'environ 30 % dans les greffes géno-identiques et plus de 50 % dans les greffes phéno-identiques. La symptomatologie varie selon les organes atteints : atteinte cutanée sclérodermiforme, diarrhées chroniques, tableau de cirrhose biliaire primitive, bronchiolite oblitérante au niveau pulmonaire pouvant évoluer vers une insuffisance respiratoire. Le traitement fait généralement appel à la corticothérapie souvent de façon prolongée.

Risque infectieux

Le risque d'infections, notamment virales et fongiques, est majeur dans les suites de greffe, en particulier chez les patients recevant une corticothérapie pour une GVH.

Néoplasies secondaires

Le risque de néoplasies secondaires au conditionnement et à l'immunosuppression est important et nécessite un suivi à vie des patients. Il existe notamment un risque important de cancers cutanés (carcinome basocellulaire, plus rarement carcinome épidermoïde cutané), de cancers du sein, de syndromes lymphoprolifératifs secondaires à l'EBV, de myélodysplasies et de leucémies aiguës.

Facteurs de risque cardiovasculaire

Les patients allogreffés sont à risque de complications cardiovasculaires (HTA, coronaropathies, dyslipidémie) et de syndrome métabolique.

Cataracte

Elle est observée chez 80 % des patients ayant reçu une irradiation corporelle totale.

Séquelles psychologiques

L'allogreffe est une thérapeutique extrêmement lourde. Un soutien psychologique est indispensable tout au long de la prise en charge et souvent de façon prolongée après la greffe.

Autres

De façon analogue à l'autogreffe, les conditionnements d'allogreffe sont le plus souvent responsables d'une infertilité.

II. Thérapies ciblées

La chimiothérapie a constitué le socle des premiers traitements anticancéreux. Il s'agit d'un traitement agissant sur différentes structures cellulaires et utilisés de façon empirique. Grâce aux progrès réalisés dans la connaissance des mécanismes physiopathologiques des cancers et aux avancées technologiques, des traitements dits « ciblés » ou plus exactement « de précision » ont progressivement vu le jour. Nous verrons dans ce chapitre certains de ces traitements actuellement utilisés en hématologie. Ces traitements peuvent être dirigés contre différents types de cibles : oncoprotéines (par exemple, acide tout *trans*-rétinoïque), antigènes exprimés par les cellules tumorales (par exemple, anticorps monoclonaux), voies de signalisation (par exemple, inhibiteurs de tyrosine kinase et inhibiteurs de mTOR), « machineries intracellulaires » (par exemple, inhibiteurs du protéasome) ou encore enzymes régulant l'expression des gènes (par exemple, agents déméthylants et inhibiteurs de HDAC).

A. Agents différenciants (acide tout *trans*-rétinoïque, ATRA)

1. Mécanisme d'action

La leucémie aiguë promyélocytaire (LAP), ou LAM 3 selon la classification FAB, correspond à l'accumulation dans la moelle osseuse de précurseurs myéloïdes malins bloqués au stade promyélocytaire. La LAP est la conséquence d'une anomalie cytogénétique particulière : la translocation t(15;17) responsable de la fusion des gènes *RARα* (*Retinoic Acid Receptor*) et *PML* (*Promyelocytic Leukemia*) conduisant à la formation d'une oncoprotéine chimérique (PML-RARα). RARα est un récepteur nucléaire qui, en l'absence de son ligand (l'acide rétinoïque) réprime la transcription de gènes en recrutant des co-répresseurs et des histones déacétylases. Physiologiquement, l'acide rétinoïque permet de lever la répression de RARα et d'induire l'expression de gènes impliqués dans la différentiation myéloïde. Dans la LAP, les taux physiologiques d'acide rétinoïque ne suffisent pas à lever la répression transcriptionnelle induite par PML-RARα : cette baisse de sensibilité entraîne donc un blocage de différenciation. Sur le plan thérapeutique, l'administration d'acide tout *trans*-rétinoïque (ATRA) à doses pharmacologiques permet de lever l'inhibition induite par PML-RARα et d'induire la différenciation cellulaire (figure 18.2).

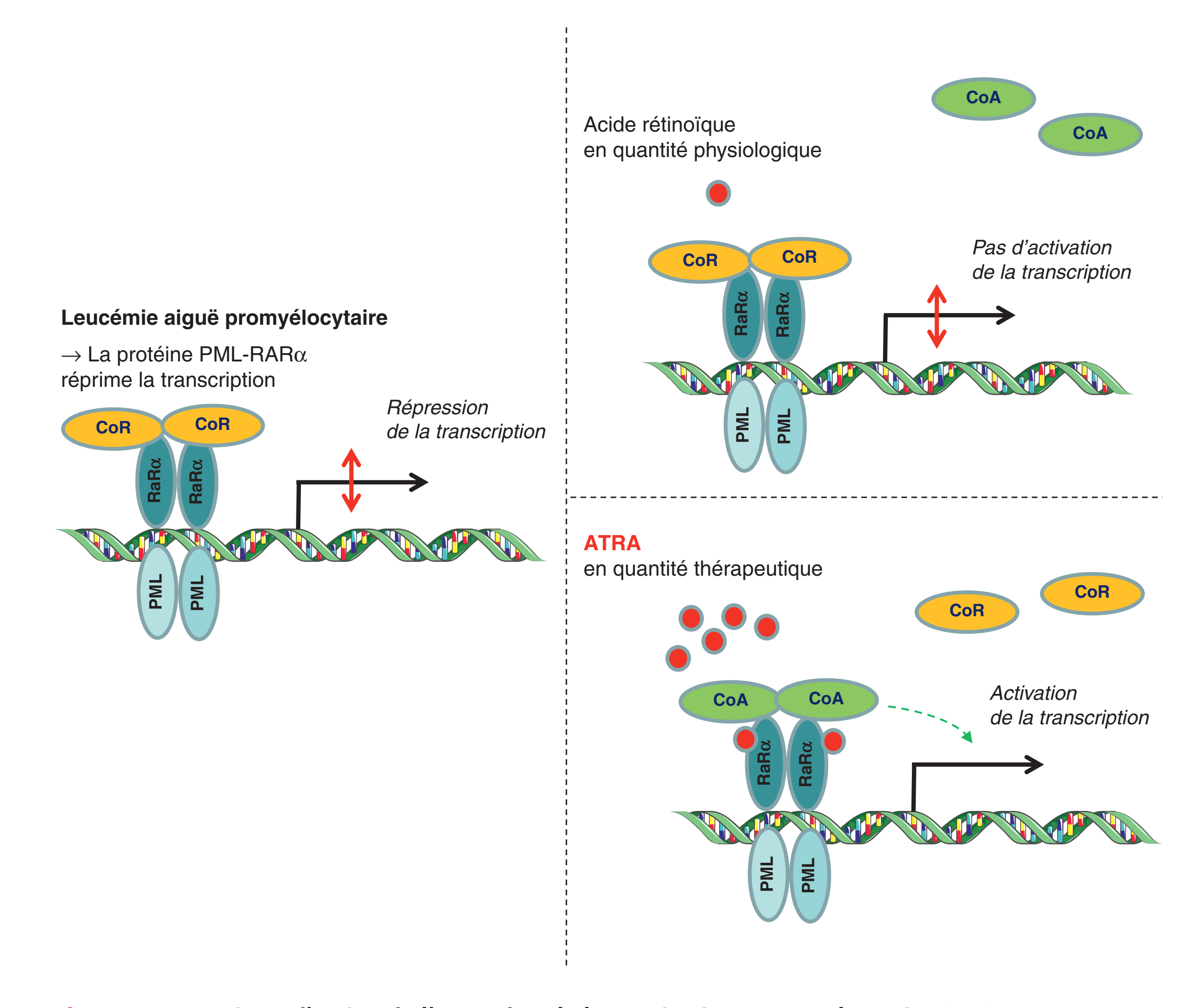


Fig. 18.2. Mécanisme d'action de l'ATRA dans la leucémie aiguë promyélocytaire (LAP), ou LAM3.
En l'absence d'acide rétinoïque, la protéine PML-RARα réprime la transcription de gènes impliqués dans la différenciation myéloïde. Les concentrations physiologiques d'acide rétinoïque sont insuffisantes pour lever l'inhibition induite par PML-RARα. Des concentrations pharmacologiques d'acide rétinoïque (ATRA) permettent de restaurer la transcription des gènes et d'induire la différenciation cellulaire du promyélocyte en polynucléaire neutrophile. CoR, co-répresseurs; CoA, co-activateurs.

2. Indication, administration

L'ATRA fait désormais partie intégrante du traitement de la LAP, dès la première ligne thérapeutique, en association avec la chimiothérapie ou l'arsenic ; il s'administre par voie orale.

3. Toxicité, surveillance

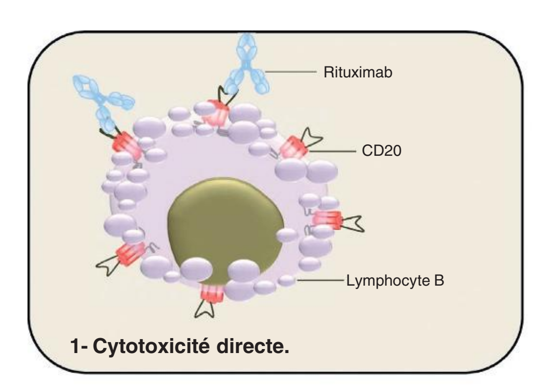
Le principal effet indésirable est l'« ATRA syndrome » qui correspond à un syndrome d'activation leucocytaire (secondaire à la différenciation des blastes) entraînant une augmentation de la perméabilité capillaire et un relargage de cytokines. Cliniquement, ce syndrome peut se traduire par une hyperleucocytose, de la fièvre, des infiltrats pulmonaires, une insuffisance rénale, une rétention hydrosodée et des épanchements des séreuses.

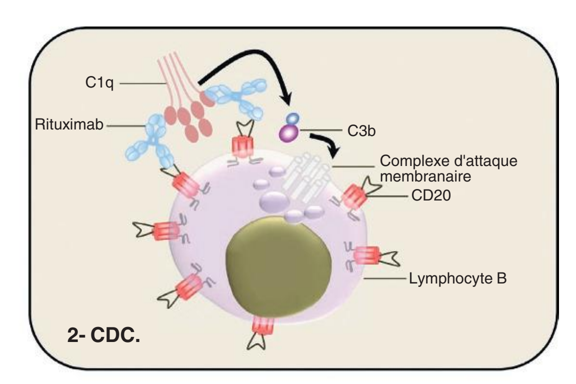
B. Anticorps monoclonaux

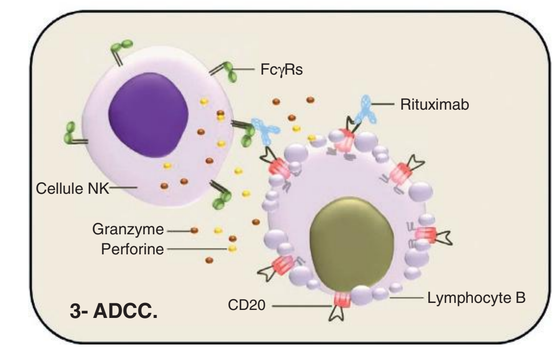
Le développement de technologies permettant de produire des anticorps monoclonaux, c'est-à-dire tous identiques et dirigés contre un même épitope, a permis de mettre au point des traitements dirigés spécifiquement contre certains antigènes exprimés par les cellules tumorales. Ces anticorps peuvent être utilisés libres (« nus ») ou associés à des molécules cytotoxiques (« conjugués »).

1. Anticorps nus

Les mécanismes d'action des anticorps nus *in vivo* sont encore mal élucidés. Il s'agit le plus souvent d'IgG1 capables, par leur portion Fc, de recruter les effecteurs de l'immunité (C1q, cellules NK, macrophages, neutrophiles) et ainsi induire une cytotoxicité. Les données précliniques suggèrent que ces anticorps, lorsqu'ils sont des IgG1, pourraient avoir au moins quatre mécanismes d'action (figure 18.3) :







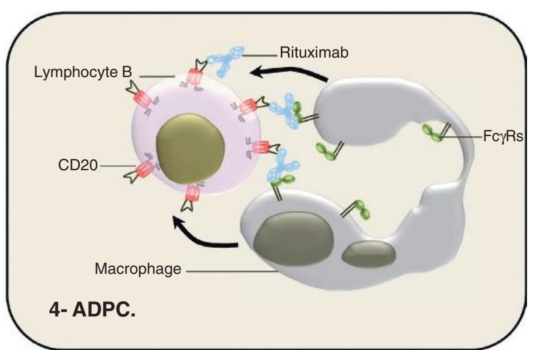


Fig. 18.3. Mécanisme d'action des anticorps monoclonaux libres (exemple du rituximab).

1. Effet antitumoral direct proapoptotique. 2. Lyse médiée par le complément via la formation d'un complexe d'attaque membranaire (CDC). 3. Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) via l'engagement des cellules NK et/ou des macrophages par leurs récepteurs aux IgG (FcγR) ou 4. Phagocytose cellulaire dépendante des anticorps(ADPC) via l'engagement des macrophages ou des polynucléaires par leur récepteurs aux IgG (FcγR).

- un effet antitumoral direct, par exemple apoptotique ;
- une lyse médiée par le complément *via* la formation d'un complexe d'attaque membranaire ;
- une cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (ADCC) *via* l'engagement des cellules NK et/ou des macrophages par leurs récepteurs aux IgG (FcγR) ;
- une phagocytose dépendante des anticorps (ADPC) via l'engagement des cellules phagocytaires (neutrophile, macrophage) par leurs récepteurs à la portion Fc des IgG (FcγR).

2. Anticorps anti-CD20

Mécanisme d'action

Le premier des anticorps nus à avoir montré une efficacité antitumorale à large échelle est l'anticorps monoclonal anti-CD20, rituximab. Il s'agit d'un anticorps chimérique d'isotype IgG1 kappa (humain/murin) dirigé contre l'antigène CD20, molécule exprimée par les lymphocytes B matures (normaux et tumoraux).

Indication, administration

Le rituximab s'est montré efficace dans le traitement de la plupart des lymphomes B (indolents et agressifs) et la leucémie lymphoïde chronique, seul ou en association avec la chimiothérapie selon les AMM. Cet anticorps s'administre par voie intraveineuse.

Toxicité, surveillance

Son principal effet secondaire est une réaction immédiate, dénommée « effet de première perfusion ». Il est vraisemblable que cet effet secondaire soit en rapport avec un « syndrome de relargage de cytokines », qui a essentiellement lieu lors de la première perfusion et dont les manifestations s'apparentent à une réaction de type allergique : fièvre, frissons, urticaire, hypotension, éruptions cutanées, dyspnée. La prévention de cette réaction nécessite une prémédication par antihistaminiques et éventuellement corticoïdes, ainsi qu'une administration lente de l'anticorps.

La toxicité hématologique du rituximab est très modérée, voire inexistante en dehors de la lymphopénie B et d'une hypo-gammaglobulinémie inconstante. Il faut noter aussi, la survenue possible de neutropénies retardées (*late onset neutropenia*) survenant généralement à distance de la fin du traitement. De plus, le traitement n'augmente pas de façon très significative la sensibilité aux infections, en dépit de la lymphopénie B qu'il induit. Cependant, il faut signaler la possibilité de réactivation virale, en particulier des virus des hépatites (avec des cas d'hépatites fulminantes mortelles) et la survenue de rares cas de LEMP (leucoencéphalopathie multifocale progressive) liés au virus JC.

3. Anticorps conjugués

Les anticorps monoclonaux peuvent également être utilisés comme transporteurs pour délivrer de façon ciblée des molécules toxiques aux cellules tumorales, afin d'augmenter leur efficacité et leur spécificité. Ces immunoconjugués (IC) peuvent transporter des radio-isotopes, des toxines ou des molécules cytotoxiques (figure 18.4) :

- anticorps conjugués à un radio-isotope :
  - parmi les radio-immunoconjugués, le tositumomab marqué à l'iode-131 et l'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium-90, qui ciblent tous les deux la molécule CD20, ont montré une efficacité dans les lymphomes non hodgkiniens B,
  - en France, l'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium-90 est indiqué dans les lymphomes folliculaires en consolidation après une première ligne thérapeutique ou en traitement de rattrapage ;
- parmi les anticorps conjugués à un cytotoxique : le gemtuzumab ozogamicine et le brentuximab vedotin.

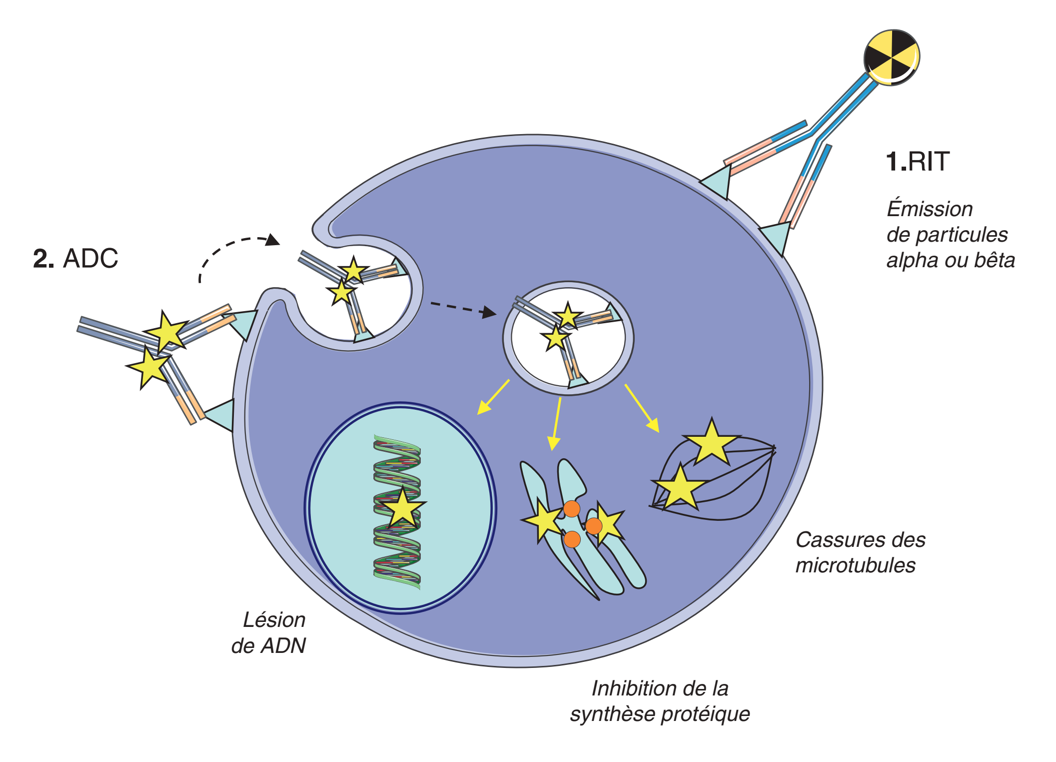


Fig. 18.4. Mécanismes d'action des immunoconjugués.
1. Les anticorps conjugués à un radio-isotope (radio-immunothérapie, RIT) amènent au contact de la cellule tumorale une source radioactive pour la détruire. 2. Les anticorps conjugués à une drogue (ADC, *Antibody Drug Conjugates*) se fixent à la cellule tumorale avant d'être internalisés. La drogue est ensuite libérée à l'intérieur de la cellule tumorale pour exercer son action cytotoxique.

Gemtuzumab ozogamicine

Mécanisme d'action

Le gemtuzumab ozogamicine est une IgG4 humanisée reconnaissant le CD33, couplé à un antibiotique cytotoxique, la calichéamicine. Le choix de l'isotype IgG4 permet d'éviter le recrutement des effecteurs immuns. Le CD33 est exprimé à la surface de la plupart des blastes myéloïdes mais pas sur les cellules hématopoïétiques normales. Lors de la liaison au CD33, le complexe est internalisé. La calichéamicine induit alors des cassures doubles brins de l'ADN. Le gemtuzumab ozogamicine s'administre par voie intraveineuse.

Indication, administration

Le gemtuzumab ozogamicine n'a pas encore d'AMM mais peut être utilisé dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation chez les patients présentant une LAM $CD33^+$ en rechute.

Toxicité, surveillance

- Comme pour les autres anticorps, des réactions lors de la première perfusion peuvent survenir et nécessitent une prémédication.
- Le gemtuzumab ozogamicine peut induire des cytopénies (neutropénie et thrombopénie surtout).
- Il peut entraîner une toxicité hépatique et un risque de maladie veino-occlusive, dont l'incidence varie en fonction du schéma d'administration.

Brentuximab vedotin

Mécanisme d'action

Le brentuximab vedotin est un immunoconjugué dirigé contre la molécule CD30 couplé à un inhibiteur des microtubules, le monométhyl-auristatin E (MMAE).

Indication, administration

Le brentuximab vedotin est indiqué dans le traitement des lymphomes de Hodgkin et des lymphomes anaplasiques en rechute ou réfractaires après un traitement de chimiothérapie (ces lymphomes exprimant le CD30). Il s'administre par voie intraveineuse toutes les trois semaines.

Toxicité, surveillance

- La toxicité hématologique du brentuximab vedotin est modérée.
- Une toxicité neurologique (neuropathies périphériques) est fréquente, semblable à celle observée avec les autres poisons du fuseau.

C. Inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK)

1. Inhibiteurs de BCR-ABL

Mécanisme d'action

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est caractérisée par une anomalie cytogénétique causale, la translocation t(9;22) formant le chromosome Philadelphie (Ph). Cette translocation va donner naissance à un gène de fusion (*BCR-ABL*) qui code une protéine à activité tyrosine kinase constitutive. L'activité de cette protéine est suffisante pour induire la leucémogenèse. Des inhibiteurs spécifiques de tyrosine kinase (ITK) ont été développés, au premier rang desquels l'imatinib, rapidement suivi par des ITK de deuxième (dasatinib, nilotinib) puis troisième génération (bosutinib, ponatinib). Ces ITK bloquent l'activité de la protéine BCR-ABL en empêchant la fixation de l'ATP sur l'enzyme, rendant ainsi impossible la phosphorylation de son substrat (figure 18.5).

Indications, administration

Les ITK dirigés contre BCR-ABL sont utilisés dès la première ligne thérapeutique dans la LMC en phase chronique. Ce traitement permet d'obtenir des taux élevés de réponses cytogénétiques complètes et de réponses moléculaires majeures. Sous traitement, le risque de transformation en leucémie aiguë est très faible et la survie globale excellente. Des mutations acquises au niveau du gène *BCR-ABL* peuvent conduire à un échappement thérapeutique. Le changement d'ITK peut alors parfois permettre de retrouver une efficacité thérapeutique. Ces traitements s'administrent par voie orale.

Toxicité

- Certains effets indésirables sont communs aux différents ITK comme la toxicité digestive, cutanée, ou hématologique.
- D'autres effets indésirables sont plus spécifiques comme les œdèmes avec l'imatinib, les épanchements pleuraux et l'hypertension artérielle pulmonaire avec le dasatinib, les accidents vasculaires ischémiques et les atteintes pancréatiques avec le nilotinib.

Précautions d'emploi, surveillance

En plus de la recherche des effets indésirables, la surveillance s'attachera à vérifier deux choses importantes :

- l'observance thérapeutique ;

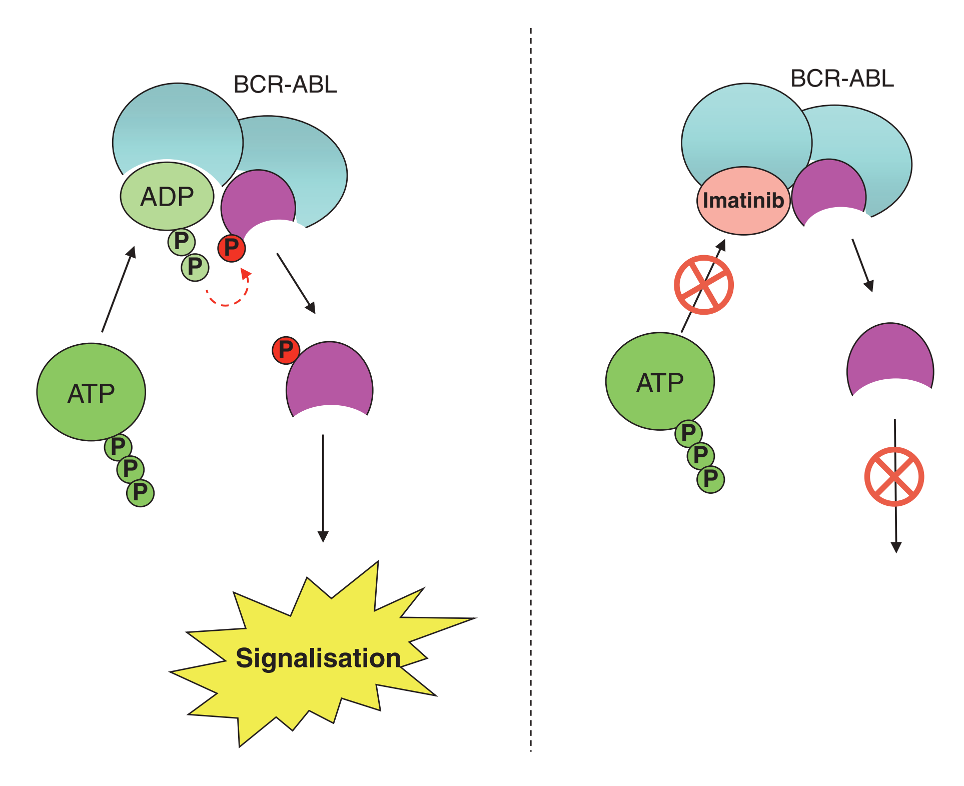


Fig. 18.5. Mécanisme d'action de l'imatinib.
L'imatinib bloque l'activité tyrosine kinase de la protéine BCR-ABL en empêchant la fixation de l'ATP sur l'enzyme. Il rend ainsi impossible la phosphorylation de son substrat et bloque la signalisation intracellulaire.

- les interactions médicamenteuses. Celles-ci sont nombreuses en raison du métabolisme par le cytochrome P450 (isoenzyme CYP3A4). Les substances inhibant ou activant l'activité de l'isoenzyme peuvent donc modifier le métabolisme de l'imatinib et donc ses concentrations plasmatiques. Le patient devra en être averti et devra éviter toute automédication.

2. Inhibiteurs de JAK2

Mécanisme d'action

JAK2 (*Janus Kinase 2*) est une kinase impliquée dans la transduction du signal des récepteurs de cytokines. La mutation de *JAK2 V617F* (substitution d'une valine en une phénylalanine au codon 617) est observée dans la quasi-totalité des maladies de Vaquez et à peu près la moitié des thrombocytémies essentielles et des myélofibroses primitives (MFP) (*cf.* Item 314, au chapitre 6). Elle induit une activation constitutive de cette voie de signalisation indépendamment de toute stimulation extrinsèque (cytokines hématopoïétiques). L'activation de *JAK2* induit la phosphorylation et la dimérisation de STAT qui migre dans le noyau et active la transcription de gènes impliqués dans la prolifération (figure 18.6). Le ruxolitinib est un inhibiteur de JAK1 et JAK2 (dans sa forme normale et mutée).

Indication, administration

Le ruxolitinib est indiqué dans la myélofibrose pour le traitement de la splénomégalie et des symptômes liés à la maladie. En plus de soulager les symptômes, ce traitement a montré qu'il augmentait la survie globale. Le ruxolitinib s'administre par voie orale, en continu, deux fois par jour.

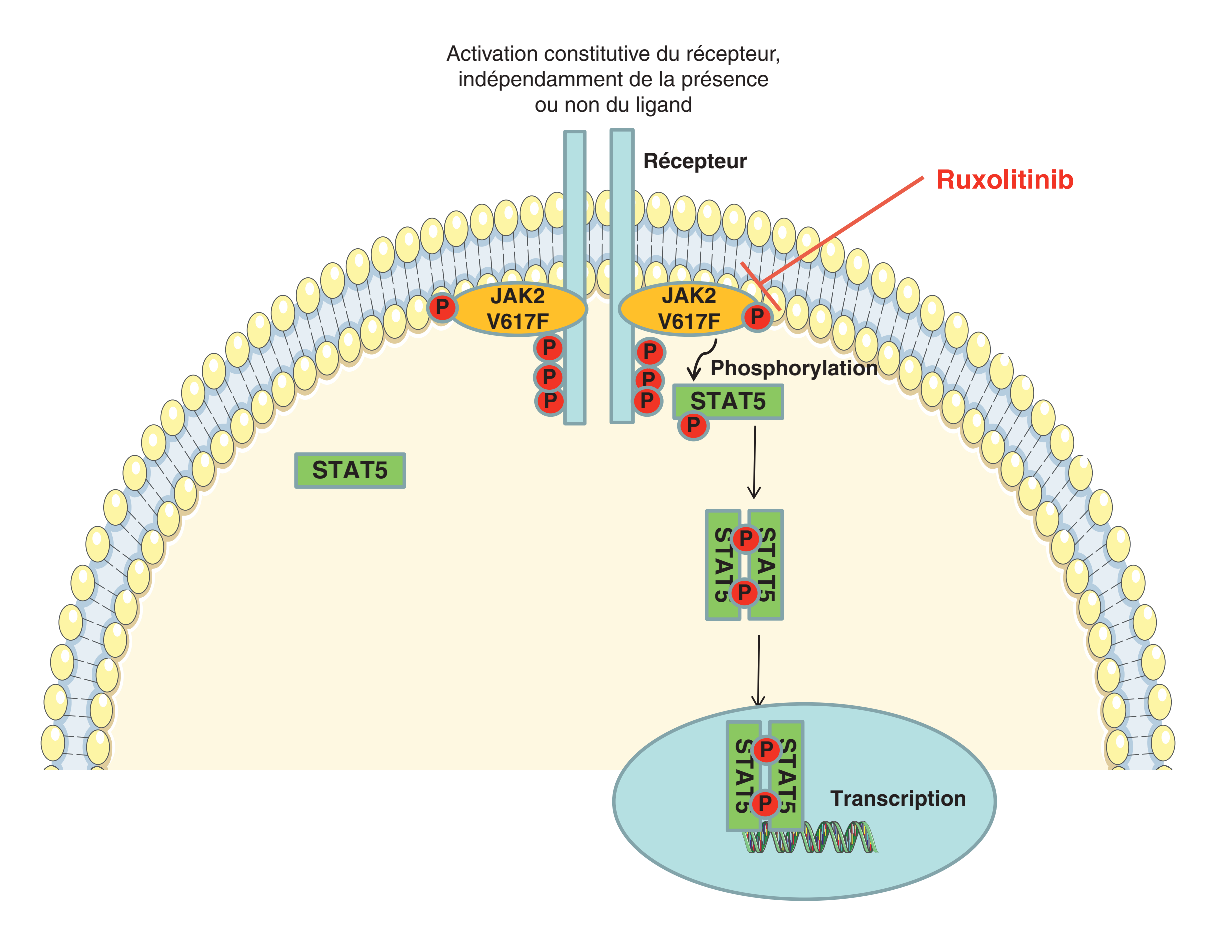


Fig. 18.6. Mécanisme d'action du ruxolitinib.
La mutation de JAK2 induit la phosphorylation et la dimérisation de STAT qui migre dans le noyau et active la transcription de gènes impliqués dans la prolifération. En inhibant JAK2, le ruxolitimib bloque cette voie de signalisation.

Toxicité, surveillance

Les principaux effets indésirables sont hématologiques (anémie, thrombopénie). À noter également, la possibilité d'un effet « rebond » à l'arrêt du traitement.

3. Perspectives

D'autres ITK sont en développement pour le traitement des hémopathies malignes. Dans certaines hémopathies lymphoïdes B, la voie du BCR (récepteur B) joue un rôle important dans la survie des cellules tumorales. Des ITK ciblant des molécules de signalisation en aval du BCR ont été développés, en particulier des inhibiteurs de BTK et de PI3K. Ces inhibiteurs, au premier rang desquels l'ibrutinib (inhibiteur de BTK) et l'idelalisib (inhibiteur de PI3K), semblent avoir une efficacité très prometteuse dans la LLC et dans certains lymphomes B.

D. Inhibiteurs de mTOR

1. Mécanisme d'action

La voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR peut être activée à la suite de la liaison de certains ligands à leurs récepteurs membranaires (figure 18.7). Cette voie de signalisation est impli-

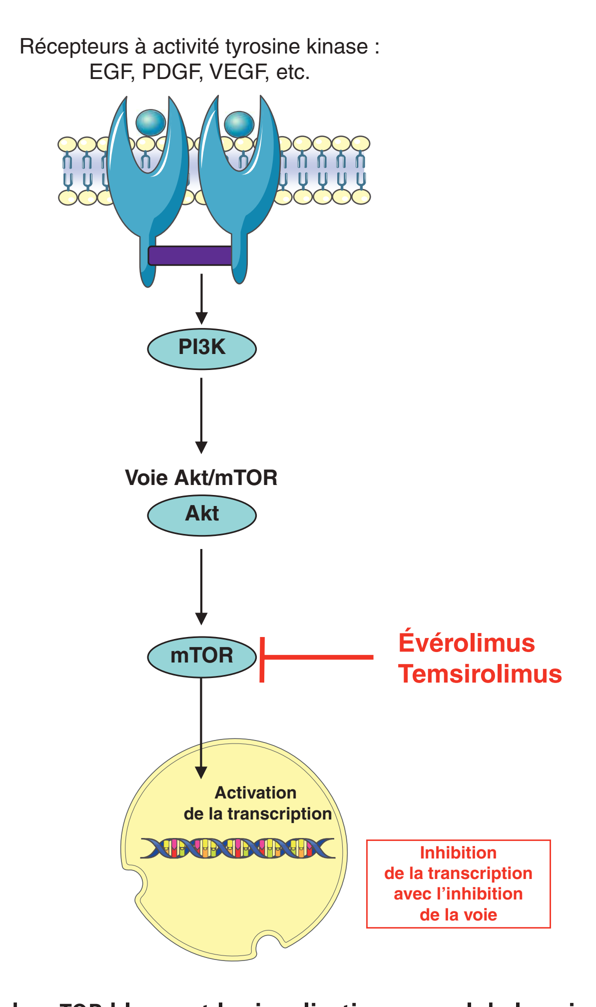


Fig. 18.7. Les inhibiteurs de mTOR bloquent la signalisation en aval de la voie PI3K/AKT/mTOR.

quée dans la prolifération, la croissance et la survie cellulaire. La voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR est activée en permanence dans de nombreux cancers. mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*) est une sérine-thréonine kinase située en aval de cette voie d'activation qui va notamment participer à la régulation du cycle cellulaire. Le premier inhibiteur de mTOR développé a été la rapamycine (ou sirolimus), un antibiotique ayant des propriétés immuno-suppressives, antifongiques et cytostatiques. D'autres inhibiteurs de mTOR ont ensuite été développés, notamment l'évérolimus et le temsirolimus.

2. Indication, administration

Le temsirolimus, un analogue de la rapamycine, est indiqué dans le traitement du lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire. Il s'administre par voie intraveineuse, en perfusions hebdomadaires.

3. Toxicité, surveillance

Les principales toxicités observées avec le temsirolimus sont cutanéo-muqueuses (rash, mucite), digestives (nausée, vomissements), hématologiques (thrombopénies), lipidiques (hyperlipidémie) et hépatiques (cytolyse).

E. Inhibiteurs du protéasome

1. Mécanisme d'action

Le protéasome est un complexe enzymatique multicatalytique présent dans toutes les cellules eucaryotes, dont le rôle principal est la dégradation des protéines fixant l'ubiquitine. Le système ubiquitine-protéasome joue un rôle primordial dans l'homéostasie intracellulaire et dans le renouvellement des protéines fonctionnelles. Plusieurs des protéines dégradées par le protéasome sont impliquées dans le contrôle de la progression du cycle cellulaire, l'apoptose, la transcription de facteurs de croissance et de leurs récepteurs, et la transduction du signal. La voie NFκB est également très dépendante du protéasome. À l'état basal, le facteur de transcription NFκB est lié à son inhibiteur IκB. Sous l'effet de stimuli (externes ou internes), l'inhibiteur IκB est ubiquitinylé puis détruit par le protéasome, libérant ainsi NFκB. Une fois activé, NFκB pénètre dans le noyau et induit la transcription de facteurs de croissance et de survie. Le bortezomib est un puissant inhibiteur, spécifique et réversible, du protéasome. L'inhibition du protéasome par le bortezomib va entraîner un arrêt du cycle cellulaire, induire l'apoptose, et bloquer la voie NFκB (en empêchant la dégradation d'IκB) (figure 18.8). L'effet antitumoral est particulièrement efficace dans les tumeurs ayant une activité NFκB augmentée comme le myélome multiple. Le bortezomib va également agir sur les cellules du micro-environnement (en inhibant notamment les ostéoclastes responsables de la résorption osseuse).

2. Indications, administration

Le bortezomib est indiqué dans le traitement du myélome multiple. Il s'administre par voie parentérale, intraveineuse ou (de préférence) sous-cutanée.

3. Toxicité, surveillance

Les principales toxicités sont :

- neurologiques : le bortezomib peut entraîner des neuropathies périphériques dose-dépendantes et cumulatives pouvant nécessiter une adaptation de dose voire un arrêt du traitement ; l'administration du bortezomib par voie sous-cutanée réduit cette toxicité par rapport à l'administration intraveineuse, c'est pourquoi cette voie est actuellement privilégiée ;
- hématologiques : le bortezomib entraîne surtout des thrombopénies.

F. Immunomodulateurs de la famille des IMiD® (thalidomide, lenalidomide et pomalidomide)

1. Mécanisme d'action

Le thalidomide, un dérivé synthétique de l'acide glutamique, a été développé et commercialisé en Allemagne au milieu des années cinquante pour ses vertus sédatives et antiémétiques, notamment chez les femmes enceintes. Au début des années soixante, il fut retiré du marché en raison de son caractère tératogène. À la fin des années quatre-vingt-dix, le thalidomide fit l'objet d'un regain d'intérêt en raison de ses propriétés antitumorales et antiangiogéniques. Il a notamment montré une efficacité chez les patients présentant un myélome en rechute ou réfractaire. Depuis, d'autres médicaments de la même classe (IMiD®) ont été développés (lenalidomide, pomalidomide) afin d'obtenir une meilleure efficacité et/ou une moindre toxicité. Les mécanismes d'action des IMiD® sont multiples (figure 18.9) : action antitumorale directe, action antiangiogénique, action immunomodulatrice et action sur le micro-environnement tumoral. La cible intracellulaire des IMiD® est une protéine identifiée sous le nom de cereblon.

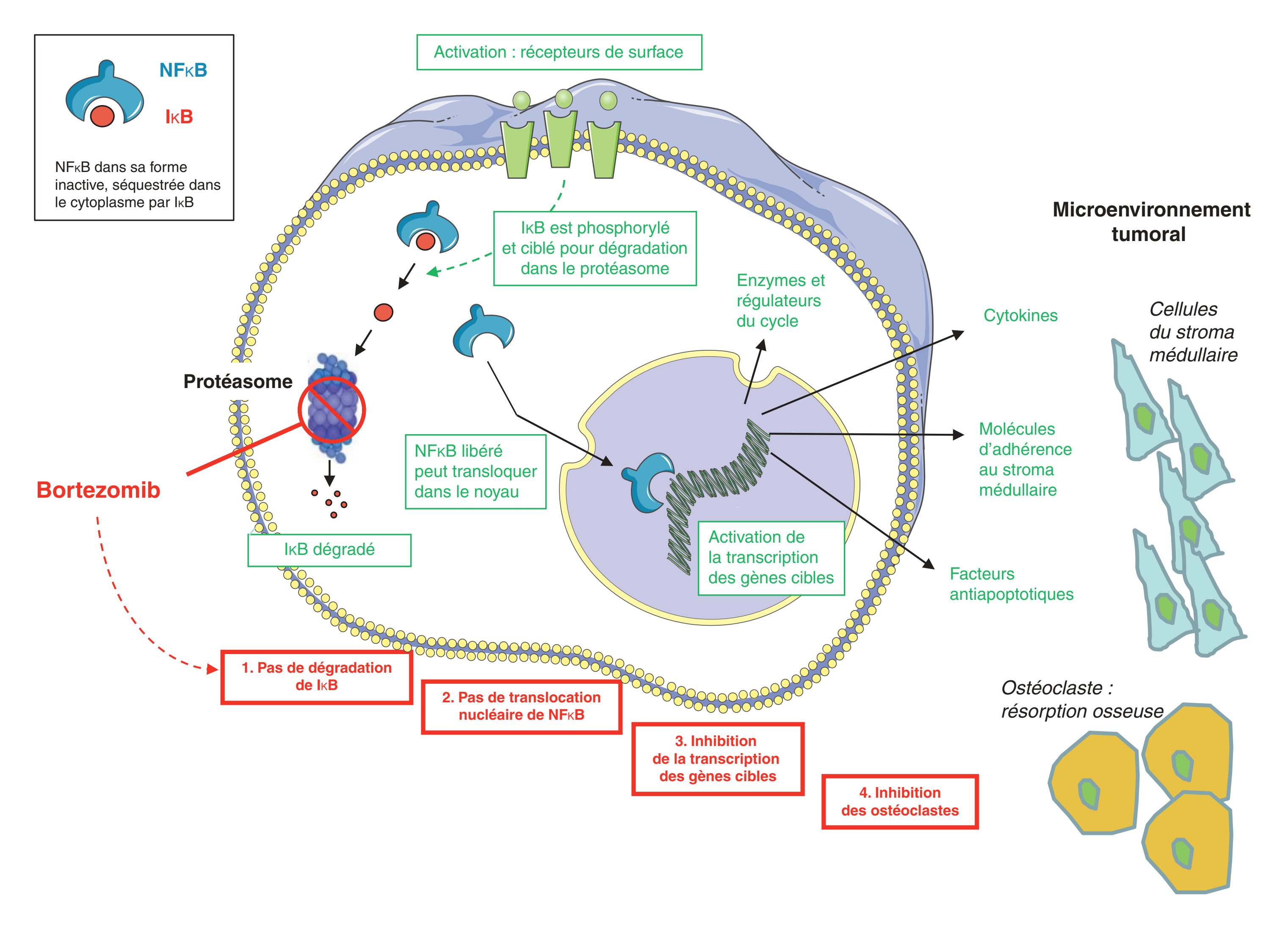


Fig. 18.8. Mécanisme d'action du bortezomib.

L'inhibition du protéasome par le bortezomib va empêcher la dégradation d'IκB (1) et donc la translocation nucléaire de NFκB (2), inhiber la transcription des gènes cibles de ce dernier (3), entraîner un arrêt du cycle cellulaire et induire l'apoptose (en inhibant la dégradation de certaines protéines de régulation), agir sur les cellules du micro-environnement (ostéoclastes, en particulier) (4).

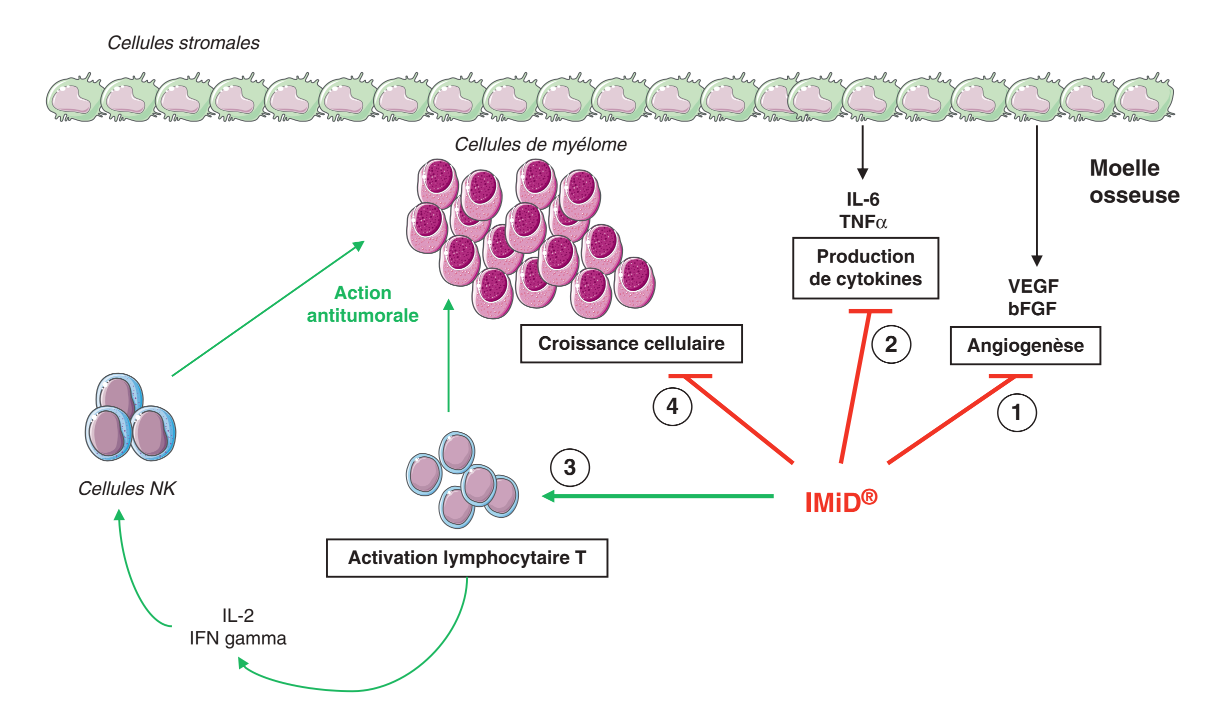


Fig. 18.9. Mécanisme d'action des IMiD®.

Les IMiD® inhibent l'angiogenèse (1), bloquent les signaux de survie provenant du micro-environnement en limitant l'adhérence de la cellule myélomateuse au stroma médullaire et en bloquant la sécrétion de certaines cytokines (2) : IL-6, TNFα (*Tumor Necrosis Factor*), VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) ; ils ont une activité immunomodulatrice en favorisant l'expansion des lymphocytes T et NK (3), et ont un effet antitumoral propre en inhibant la croissance tumorale (4).

2. Indications, administration

Les IMiD® sont indiqués dans le traitement du myélome multiple et de certaines myélodysplasies (avec délétion 5q). Les IMiD® s'administrent par voie orale.

3. Toxicité, surveillance

- Le risque tératogène des IMiD® nécessite une contraception stricte.
- Des complications thromboemboliques sont fréquentes, nécessitant la prescription d'un traitement préventif par héparine de bas poids moléculaire ou antiagrégant plaquettaire.
- Enfin, la toxicité hématologique nécessite une surveillance régulière de l'hémogramme.

G. Agents ciblant la régulation épigénétique

L'expression des gènes est régulée par des mécanismes épigénétiques tels que la méthylation de l'ADN et l'acétylation des histones. Ces mécanismes épigénétiques peuvent participer à l'oncogenèse en réprimant l'expression de gènes suppresseurs de tumeurs. Des molécules ciblant les enzymes impliquées dans le contrôle épigénétique des gènes (ADN méthyltransférase et histone déacétylase) ont été développées.

1. Agents déméthylants

Mécanisme d'action

La méthylation de l'ADN (îlots CpG des régions promotrices) induit une répression transcriptionnelle des gènes situés en aval. L'hyperméthylation semble jouer un rôle important dans l'oncogenèse et la progression tumorale en inhibant l'expression de gènes suppresseurs de tumeurs. La méthylation de l'ADN est régulée notamment par les ADN méthyltransférases (DNMT) (figure 18.10). Des agents déméthylants tels que l'azacytidine permettent d'inactiver les DNMT et ainsi de réexprimer certains gènes suppresseurs de tumeurs.

Indications, administration

L'azacytidine est indiquée dans les syndromes myélodysplasiques de haut risque, des LMMC et des leucémies aiguës myéloïdes (avec moins de 30 % de blastes) non éligibles à l'allogreffe. L'administration d'azacytidine se fait par voie sous-cutanée pendant sept jours consécutifs tous les mois.

Toxicité, surveillance

Les principaux effets indésirables observés sont :

- des réactions au point d'injection ;
- une toxicité hématologique responsable de cytopénies.

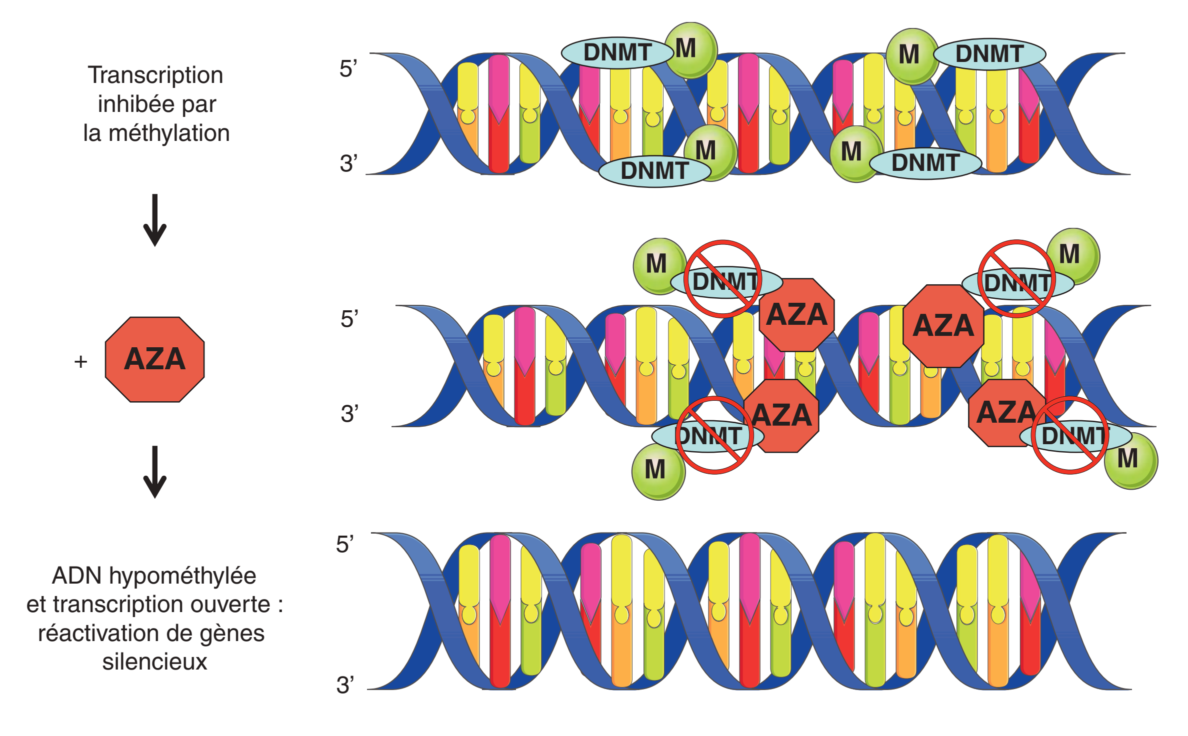


Fig. 18.10. Mécanisme d'action de la 5'-azacytidine.

L'azacytidine inhibe les DNMT (*DNA methyltransferase*) et permet ainsi de déméthyler les régions d'ADN anormalement hyperméthylées dans les cellules lymphomateuses. Cette déméthylation permet la réexpression de gènes suppresseurs de tumeurs.

2. Inhibiteurs de HDAC

Mécanisme d'action

L'acétylation des histones et de protéines non-histones est impliquée dans l'activation transcriptionnelle alors que leur déacétylation est associée à la répression génique. La régulation de l'acétylation se fait par les histones acétyl-transférases (HAT) et les histones désacétylases (HDAC), les premières permettant de rendre la chromatine accessible à la transcription et les deuxièmes compactant la chromatine en la désacétylant. Tout comme pour la méthylation, des anomalies au niveau des HDAC ont été mises en évidence au sein des cellules tumorales (en particulier dans les lymphomes T et les lymphomes de Hodgkin) et représentent donc des cibles thérapeutiques potentielles. En induisant l'acétylation des histones et de protéines non-histones (facteurs de transcription, protéines de stress, tubuline, etc.), les inhibiteurs des HDAC (HDACi) restaurent la transcription de gènes suppresseurs de tumeurs, induisent un arrêt du cycle cellulaire, activent les voies d'apoptose, entraînent la production de radicaux libres et diminuent l'action protectrice des HSP (*Heat Shock Proteins*) (figure 18.11). Le principal HDACi utilisé en hématologie est la romidepsine.

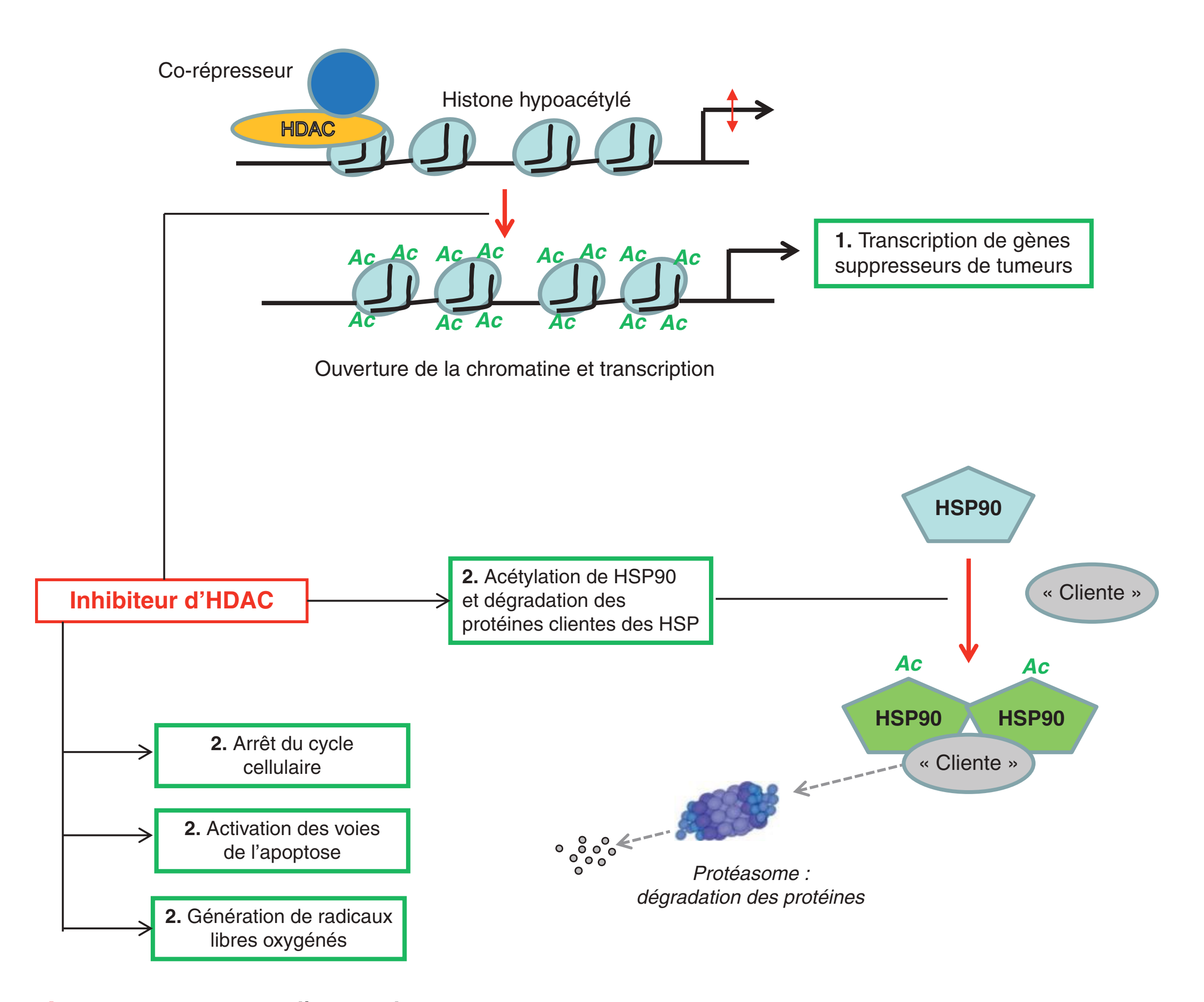


Fig. 18.11. Mécanisme d'action des HDACi.
Les HDACi induisent l'acétylation des histones (1), ce qui permet de restaurer la transcription de gènes suppresseurs de tumeurs, et l'acétylation de protéines non-histones (2), ce qui permet d'induire l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose des cellules tumorales. *(D'après Schrump DS. Clin Cancer Res, 2009 ; 15 : 3947–57.)*

Indications, administration

La romidepsine a été approuvée par la FDA pour le traitement des lymphomes T périphériques et cutanés. Cette molécule bénéficie également d'une autorisation temporaire d'utilisation en France. Elle s'administre par voie intraveineuse.

Toxicité, surveillance

Les principaux effets indésirables de la romidepsine sont digestifs (nausées), infectieux et hématologiques (thrombopénie essentiellement).

Points clés



This page intentionally left blank



II

Hémostase

This page intentionally left blank

CHAPITRE

19

Hémostase : physiologie et exploration en pratique courante

I. Hémostase primaire
II. Coagulation
III. Fibrinolyse
IV. Exploration de l'hémostase

L'hémostase est un processus permettant de garder le sang à l'état fluide dans les vaisseaux. Elle se décompose en trois temps : l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse. L'hémostase primaire comporte une vasoconstriction, puis l'adhérence plaquettaire au sous-endothélium, suivie de l'activation et agrégation plaquettaire. La coagulation est une séquence d'activations enzymatiques en cascade, initiée par un récepteur cellulaire, le facteur tissulaire. Les facteurs de la coagulation intervenant ensuite sont des proenzymes, devenant actifs sous l'effet du facteur de coagulation activé qui les précède le plus souvent dans la cascade. La dernière étape est la transformation du fibrinogène en fibrine, qui constitue la trame du caillot hémostatique. Enfin, la fibrinolyse vise à détruire le caillot de fibrine ainsi formé. Ces différentes étapes sont régulées par des inhibiteurs de la coagulation. L'exploration de l'hémostase fait appel à des tests semi-globaux et à des dosages spécifiques de facteurs de coagulation.

Le système de l'hémostase permet donc à l'état normal d'arrêter les hémorragies et d'éviter les thromboses. Hémorragies et thromboses constituent pour l'organisme deux urgences qui peuvent mettre en jeu le vital immédiat. Le processus d'hémostase devra donc être rapidement déclenché, localisé et régulé afin d'éviter qu'une activation excessive, locale ou systémique n'engendre une thrombose vasculaire ou une coagulopathie de consommation.

S'il est classique de considérer que le système de l'hémostase se déroule en trois temps (hémostase primaire puis coagulation puis fibrinolyse), les trois processus se déclenchent en fait simultanément et sont étroitement imbriqués, avec la participation de cellules, de protéines et de phospholipides. Néanmoins, il est plus pratique d'exposer le déroulement du processus d'hémostase en distinguant ces trois étapes.

I. Hémostase primaire

Cette première phase était appelée « temps vasculoplaquettaire », terme imparfait puisque l'hémostase primaire met aussi en jeu des protéines plasmatiques.

Elle aboutit à la formation du premier thrombus à prédominance plaquettaire. Grâce à quatre acteurs principaux : deux types cellulaires, les plaquettes et les cellules endothéliales, et deux protéines plasmatiques, le facteur Willebrand (vWF) et le fibrinogène.

A. Cellules et facteurs impliqués

1. Cellules endothéliales

Les cellules endothéliales constituent une monocouche tapissant la paroi vasculaire qui est un lieu d'échange permanent, sélectif, contrôlé entre le secteur intravasculaire et extravasculaire. À l'état physiologique, l'endothélium exprime des propriétés antiplaquettaires, anticoagulantes et donc antithrombotiques qui peuvent être modifiées lors de circonstances pathologiques.

2. Plaquettes

Les plaquettes circulent à l'état non activé. Elles portent à leur surface des récepteurs, dont les plus importants sont la glycoprotéine GPIb, le complexe glycoprotéinique GPIIb/IIIa (ou intégrine $\alpha_{II}\beta_3$) et le récepteur de la thrombine. Ces glycoprotéines permettent aux plaquettes de se lier spécifiquement à certaines protéines comme le vWF et le fibrinogène. Dans certaines circonstances, les plaquettes sont capables de s'activer en changeant de forme et en libérant le contenu de leurs granules de stockage (par exemple, vWF, ADP, etc.).

3. Facteur Willebrand

Le vWF est une grosse protéine multimérique, circulant complexée avec le facteur VIII (FVIII, facteur antihémophilique A) ; sa taille est régulée par une métalloprotéinase, ADAMTS13. Le vWF constitue une sorte de « colle » pour les plaquettes qui se fixent au sous-endothélium par l'intermédiaire de la GPIb et de GPIIb/IIIa. Pour exercer ce rôle, le vWF change de forme et s'allonge, ce qui lui permet d'augmenter le nombre de sites de liaison aux plaquettes.

4. Fibrinogène

Le fibrinogène est synthétisé par le foie. L'agrégation plaquettaire consistera en l'établissement de ponts de molécules de fibrinogène entre les GPIIb/IIIa de différentes plaquettes.

B. Déroulement du processus

Le déroulement de l'hémostase primaire comprend, schématiquement, trois temps : un temps vasculaire, un temps d'adhérence plaquettaire et l'agrégation plaquettaire.

1. Temps vasculaire

Le temps vasculaire comporte une vasoconstriction quasi immédiate favorisée par des médiateurs d'origine plaquettaire, endothéliale ou neurovégétative. Cette vasoconstriction a pour effet de réduire voire d'arrêter le flux sanguin (cas des petites veines) et donc d'assurer une hémostase initiale.

2. Adhérence plaquettaire

L'adhérence est une interaction entre les plaquettes et le sous-endothélium auquel elles vont se fixer. La fixation se fait essentiellement par l'intermédiaire du vWF qui établit un pont entre les glycoprotéines Ib plaquettaires et le sous-endothélium. Le collagène du sous-endothélium joue également un rôle important dans l'adhérence plaquettaire en se fixant à des glycoprotéines plaquettaires (notamment la GPVI) et au vWF.

3. Agrégation plaquettaire

Les glycoprotéines IIb/IIIa changent de conformation lors de l'activation plaquettaire et cette modification permet la fixation du fibrinogène en présence de calcium et l'agrégation. Celle-ci repose donc sur l'interaction des plaquettes entre elles, médiée essentiellement par le fibrinogène qui crée un thrombus initial, lequel sera consolidé ensuite par la coagulation et la formation de la fibrine.

II. Coagulation

La coagulation qui aboutira au caillot définitif complète l'hémostase primaire et met en jeu, elle aussi, des cellules et des facteurs plasmatiques avec des phospholipides et du calcium.

A. Cellules et facteurs impliqués

1. Éléments cellulaires

La coagulation ne peut se dérouler qu'en présence de cellules ou de composants qui en sont issus. Les cellules les plus importantes dans la coagulation sont les cellules endothéliales, les monocytes, les plaquettes et les cellules périvasculaires. La coagulation a lieu à la surface des plaquettes activées, dont la membrane expose alors des phospholipides anioniques au niveau desquels les facteurs de la coagulation vont pouvoir se fixer.

2. Facteurs de coagulation et leurs inhibiteurs

Les facteurs de coagulation sont des proenzymes, toutes synthétisées par le foie. Ils circulent sous forme non active. Ainsi, le FVII (ou proconvertine) et le FII (ou prothrombine) sont des proenzymes qui sont transformées, lors de l'activation de la coagulation, en formes actives : FVIIa (ou convertine) et FIIa (ou thrombine). Chaque facteur à l'état activé peut soit activer un autre facteur, soit intervenir différemment dans une étape de la coagulation. Seuls deux facteurs ne sont pas des proenzymes : le FV et le FVIII, mais ils doivent néanmoins préalablement être activés par la thrombine, afin d'exercer un rôle de cofacteur pour les enzymes que sont le FXa et le FIXa, respectivement. Quatre facteurs de la coagulation (FII, FVII, FIX et FX) et deux inhibiteurs (protéine C et protéine S : PC et PS) nécessitent la présence de la vitamine K pour être synthétisés sous forme active pouvant alors se fixer aux phospholipides en présence de calcium.

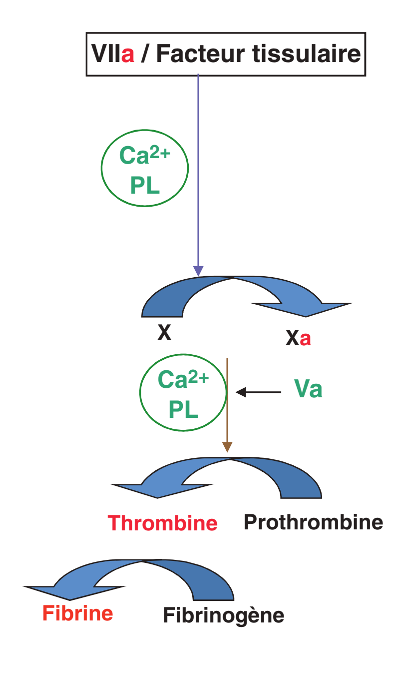
B. Activation de la coagulation

1. Schéma classique et historique

Le schéma classique et historique de la coagulation comporte deux voies d'activation :

- la *voie intrinsèque*, dans laquelle la coagulation est déclenchée par un activateur de la phase contact. Le système du « contact », est appelé ainsi car il est activé lors du contact du sang avec une surface mouillable comme le verre (ou le kaolin, la silice ou l'acide ellagique utilisés dans les tests de laboratoire). Le système du « contact » comprend notamment le FXI et le FXII, mais ce dernier ne joue pas de rôle physiologique significatif. En effet, le déficit en FXII n'est associé à aucun risque de saignement ;
- la *voie extrinsèque*, qui est activée par le facteur tissulaire (FT) – complexé au FVII activé. Le FT est un composant essentiel de la thromboplastine utilisée pour mesurer le temps de Quick au laboratoire (voir chapitre IV).

Connaissances



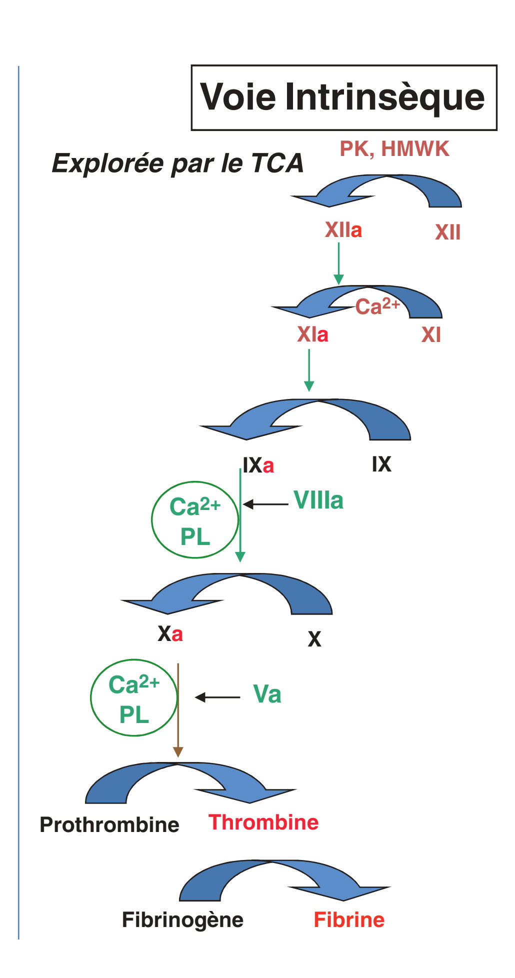


Fig. 19.1. Tests TP, TCA

Cette conception duelle de la coagulation reflète assez justement les mécanismes mis en jeu *in vitro*, c'est-à-dire lors de l'exploration de la coagulation au laboratoire. C'est donc en se fondant sur ce schéma qu'on raisonne pour interpréter les tests de coagulation usuels en clinique : temps de céphaline + activateur (TCA), temps de Quick. En revanche, ce concept de deux voies ne correspond pas réellement à ce qui survient *in vivo* au décours d'une lésion vasculaire (figure 19.1).

2. *Conception actuelle de la coagulation* in vivo

Il est admis que l'élément déclenchant de la coagulation *in vivo* est l'expression à la surface des cellules d'une protéine membranaire, appelée « facteur tissulaire » (FT). Certaines cellules, en contact permanent avec le flux sanguin, n'expriment le FT que lorsqu'elles sont activées : c'est le cas des monocytes et des cellules endothéliales. D'autres l'expriment de façon constitutive et donc permanente : ce sont des cellules périvasculaires (fibroblastes, myocytes, cellules mésenchymateuses) qui ne sont pas en contact avec le flux sanguin en l'absence de rupture de la continuité vasculaire. Le FT fixe le FVII circulant, qu'il soit inactif (FVII) ou actif (FVIIa). Il est admis en effet qu'il existe à l'état basal dans le plasma de tout sujet sain une toute petite quantité de FVII déjà activé. Celui-ci, en présence de FT, clive le FVII complexé au FT, et cette action déclenche la coagulation d'autant plus efficacement qu'une grande quantité de complexes FT/FVIIa est formée rapidement.

Dès lors, la cascade de réactions enzymatiques de la coagulation déclenchée par le FT aboutit à la formation d'une enzyme, la thrombine, qui transforme le fibrinogène soluble en réseau de fibrine insoluble. La génération de thrombine provient tout d'abord d'une voie directe initiée par le complexe FT/FVIIa, puis d'une voie d'amplification et de propagation (figure 19.2).

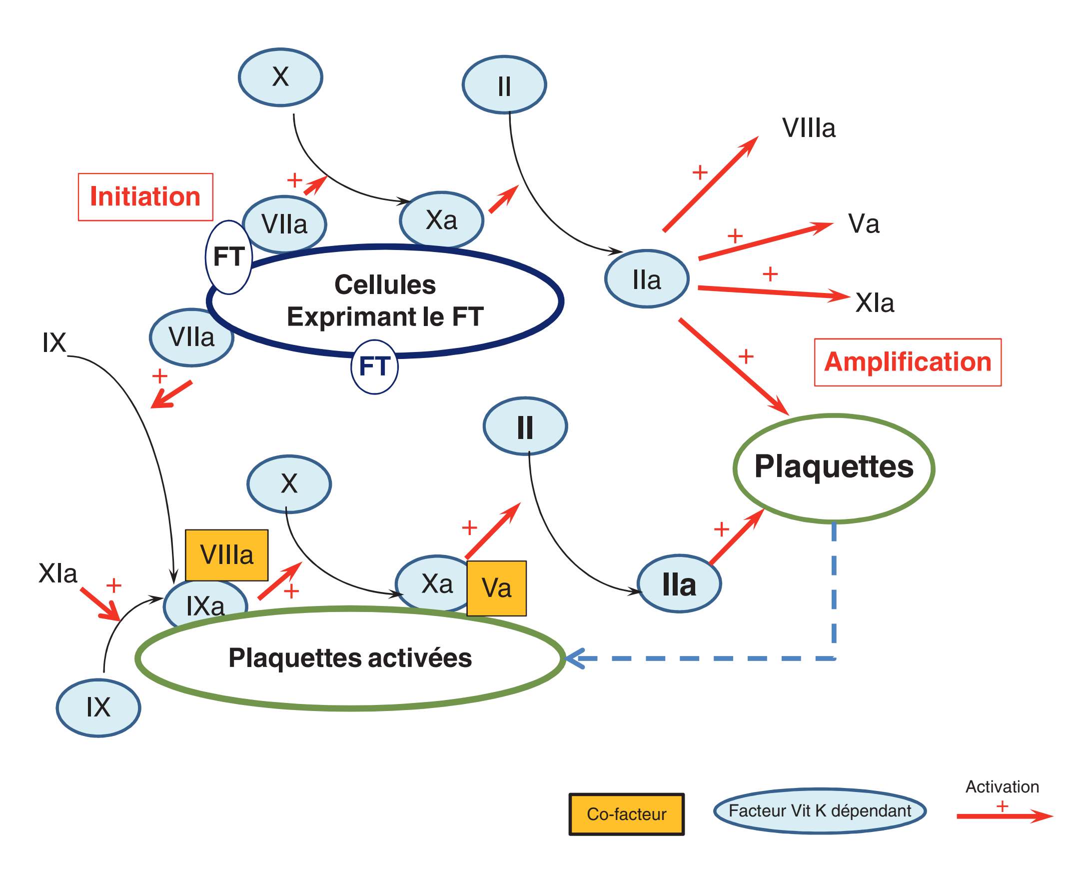


Fig. 19.2. **Coagulation *in vivo*.**
Les flèches pleines correspondent à des modifications biochimiques des facteurs induites par les enzymes. Les flèches en tirets représentent les cibles moléculaires des enzymes. Les flèches en pointillé correspondent à des mécanismes inhibiteurs.
AT, antithrombine ; TFPI, inhibiteur de la voie du TF ; PCa, protéine C activée.

Voie directe d'initiation FT/FVIIa-dépendante

Dans ce cas, l'activation du FX est assurée directement par le FT/FVIIa, après formation d'un complexe ternaire FT/FVIIa/FX. Le FXa est ensuite inclus dans un complexe appelé « prothrombinase » qui comprend, outre le FXa, le FVa, des phospholipides cellulaires (qui peuvent être issus des plaquettes et sont alors appelés « facteur 3 plaquettaire ») et du calcium. Le complexe prothrombinase active la prothrombine (FII) en thrombine (FIIa).

La thrombine est une enzyme extrêmement puissante. Son principal substrat est le fibrinogène. Une molécule de thrombine peut coaguler 1 000 fois son poids de fibrinogène.

Cette voie « directe » est rapidement mise en jeu au décours d'une brèche vasculaire. Elle conduit souvent à une génération de thrombine insuffisante avec la mise en place d'un caillot hémostatique peu solide, et une seconde voie d'activation est donc nécessaire. Les premières traces de thrombine générée par la voie directe vont activer aussi le FXI et les facteurs antihémophiliques, FVIII et FIX contribuant ainsi à amplifier la coagulation figure 19.2.

Voie d'amplification et de propagation

Le FVIIa complexé au FT active aussi le FIX en FIXa. Le FIXa, en présence d'un cofacteur catalyseur, le FVIII préalablement activé, forme un complexe avec les phospholipides et le calcium qui active le FX en FXa. Ce complexe activateur du FX, appelé « tenase » par les Anglo-Saxons, amplifie de façon très efficace la génération de thrombine. Cette voie d'amplification est mise en jeu grâce aux traces de thrombine générée par la voie directe, qui active le FVIII (et donc la formation de la ténase), le FV (et donc la formation de la prothrombinase) et les plaquettes, source de phospholipides procoagulants.

La thrombine, outre son action sur le fibrinogène, catalyse donc sa propre génération : elle favorise non seulement l'activation du FVIII en FVIIIa, du FV en FVa, mais aussi celle du FXI en FXIa, qui peut alors activer le FIX en FIXa. Ces trois boucles de rétroactivation sont essentielles à une hémostase efficace avec la formation d'un caillot solide, comme en atteste le syndrome hémorragique constaté chez les patients déficitaires en FVIII (hémophilie A), mais aussi en FV ou en FXI.

Fibrinoformation

Elle résulte de ces deux voies d'activation. La thrombine protéolyse le fibrinogène en libérant deux petits peptides : les fibrinopeptides A et B. Les monomères de fibrine ainsi formés polymérisent spontanément et forment un premier réseau de fibrine, instable, fragile et soluble. L'activation par la thrombine du FXIII, générant du FXIIIa, permet la consolidation du caillot. Le FXIIIa met en effet en place des liaisons covalentes entre les monomères de fibrine et en particulier entre les domaines D du fibrinogène ; le réseau de fibrine ainsi formé est très solide et stable, emprisonnant des globules rouges, d'où l'aspect du thrombus rouge qui termine la coagulation.

C. Inhibition de la coagulation

Le système de la coagulation est régulé par trois systèmes inhibiteurs empêchant une extension inutile et potentiellement dangereuse de ce processus.

1. Antithrombine

L'antithrombine, anciennement appelée antithrombine III, agit en se couplant en rapport équimolaire à la thrombine ou au FXa qu'elle inhibe. Son action est augmentée par les molécules d'héparane sulfate présentes à la surface de l'endothélium ou par les héparines (utilisées comme anticoagulants) qui, en se liant à l'antithrombine, la modifient et la rendent plus active. L'antithrombine est aussi un inhibiteur partiel du FIXa et du FXIa. Les déficits en antithrombine s'accompagnent de maladie thromboembolique veineuse parfois sévère et de révélation assez précoce.

2. Système protéine C/protéine S

La protéine C (PC) est une proenzyme vitamine K-dépendante. Il existe à la surface des cellules endothéliales un récepteur spécifique de la PC (EPCR, *Endothelial Protein C Receptor*). La PC peut être transformée en PC activée (PCa) par la thrombine préalablement fixée à la thrombomoduline, protéine récepteur, elle aussi exprimée à la surface des cellules endothéliales. L'action de la PCa est amplifiée par son cofacteur, la protéine S (PS), synthétisée elle aussi par le foie en présence de vitamine K. La PCa est un inhibiteur très puissant des FVa et FVIIIa.

Ce fonctionnement du système de la PC illustre parfaitement les capacités d'adaptation de l'endothélium au risque thrombotique : à l'état de repos, l'endothélium exprime à sa surface la thrombomoduline qui permet à la thrombine de générer un anticoagulant, la PCa. À l'état activé, la cellule endothéliale internalise la thrombomoduline et exprime à sa surface le FT, facteur déclenchant la coagulation. Les déficits en PC ou PS sont associés à un risque majoré de thromboses veineuses, observation soulignant l'importance de ce système inhibiteur.

3. Tissue Factor Pathway Inhibitor

Le TFPI (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*) est un inhibiteur naturel de la voie d'initiation de la coagulation. Sa présence explique en partie que l'activation directe par le FVIIa du FX *in vivo* soit limitée et souligne l'importance de la voie d'amplification dépendante du complexe ténase associant les facteurs antihémophiliques. En effet, dès les premières traces de FXa formées, le TFPI fixe et inhibe le FXa et constitue ensuite un complexe quaternaire FT/FVIIa + TFPI/FXa dans lequel le FVIIa est inhibé. On ne connaît pas à ce jour de pathologie prothrombotique associée à un déficit en TFPI.

III. Fibrinolyse

Il s'agit d'un processus physiologique qui empêche l'installation mais surtout l'extension du caillot en détruisant les polymères de fibrine une fois l'endothélium réparé. Lorsque le caillot est formé, la fibrinolyse physiologique peut donc restituer la perméabilité du vaisseau.

La fibrinolyse repose sur la transformation du plasminogène, proenzyme inactive d'origine hépatique, en plasmine, qui est une enzyme protéolytique puissante mais non spécifique. Le plasminogène a une forte affinité pour le réseau de fibrine. La plasmine est donc formée au contact de ce réseau et détruit préférentiellement la fibrine libérant des PDF (produits de dégradation de la fibrine) et des dimères du domaine D (ou D dimères), mais elle peut aussi dégrader le fibrinogène ou certains facteurs de coagulation. Ceci explique la nécessité d'une régulation très précise de la fibrinolyse dont l'activation pathologique peut avoir des conséquences parfois dramatiques (fibrinolyse aiguë).

L'activation du plasminogène en plasmine se fait grâce à des activateurs de deux types :

- le t-PA, ou activateur tissulaire du plasminogène (t-PA, *tissue Plasminogen Activator*), synthétisé de façon quasi exclusive par les cellules endothéliales et libéré sur le site du caillot ;
- l'urokinase, ou u-PA (u-PA, *urokinase-type Plasminogen Activator*), qui ne circule pratiquement pas à l'état libre. Seule circule dans le sang une proenzyme appelée pro-urokinase ou scu-PA, appelée ainsi car ne comprenant qu'une simple chaîne peptidique (sc, *single chain*). L'activation de la pro-urokinase en urokinase se fait essentiellement au niveau du caillot et peut être favorisée par le système contact.

La fibrinolyse comporte deux types d'inhibiteurs : les inhibiteurs plasmatiques de la plasmine, principalement l'α_2-antiplasmine (ou antiplasmine rapide), mais aussi l'α_2-macroglobuline et des inhibiteurs du t-PA et/ou de l'u-PA ; ces inhibiteurs portent le nom de PAI (*Plasminogen Activator Inhibitor*) : PAI-1, inhibiteur principal du t-PA, et PAI-2, présent surtout chez la femme enceinte car synthétisé par le placenta et qui inhibe préférentiellement l'urokinase.

IV. Exploration de l'hémostase

L'étude de l'hémostase est extrêmement importante en clinique. Les tests d'hémostase sont utilisés pour le diagnostic étiologique d'un syndrome hémorragique ou pour essayer d'évaluer le risque hémorragique avant une intervention chirurgicale. Certains tests sont utilisés dans le cadre de thromboses à répétition, pour déterminer la cause et évaluer le risque de récidive de ces maladies invalidantes et graves puisque certaines peuvent entraîner la mort par embolie pulmonaire.

En routine, on ne dispose d'aucun test d'étude global de l'hémostase : on aura donc recours à des tests qui exploreront soit l'hémostase primaire, soit la coagulation, soit la fibrinolyse.

A. Tests explorant l'hémostase primaire

1. Numération plaquettaire

Cet examen est capital : il fait partie de tout bilan d'hémostase. Les automates de numération sont actuellement d'une grande reproductibilité. Le nombre normal de plaquettes est de 150 à 400 giga/l (150 000 à 400 000/mm^3). Il faut savoir que chez certains individus, il peut exister une agrégation anormale des plaquettes en présence d'acide éthylène diamine tétra-acétique (EDTA), anticoagulant utilisé dans les tubes à hémogramme. Ces fausses thrombopénies à l'EDTA ne sont responsables d'aucune pathologie mais induisent des résultats erronés (fausses thrombopénies). Ainsi, devant toute thrombopénie, l'absence d'agrégats *in vitro* doit être vérifiée. Actuellement, les automates permettent de la détecter. En cas d'agrégats, un contrôle effectué sur tube citraté ou hépariné ou capillaire est nécessaire et indique, après correction d'un éventuel facteur de dilution, le taux plaquettaire réel.

L'analyse morphologique des plaquettes sur frottis sanguin à la recherche d'amas plaquettaires, d'une anomalie de taille, est indispensable en cas de thrombopénie ou de thrombopathie.

2. Temps de saignement et temps d'occlusion plaquettaire

Le temps de saignement est le temps nécessaire à l'arrêt d'une hémorragie localisée au niveau d'une plaie cutanée superficielle. Il est aujourd'hui réalisé selon la méthode d'Ivy avec une incision faite sur la face antérieure de l'avant-bras sous une pression de 40 mm Hg.

Le temps de saignement selon la méthode Ivy apporte un certain nombre de renseignements, mais il n'est pas infaillible. Il peut être perturbé par des erreurs techniques et doit être réalisé par un expérimentateur entraîné. En pratique, cet examen vulnérant a un intérêt limité et il est souvent prescrit inutilement. Il ne peut en aucun cas être considéré comme un examen d'évaluation du risque hémorragique (péri-opératoire notamment), mais il peut s'inscrire dans une démarche diagnostique à condition de bien en poser les indications et d'en connaître les limites. Il est donc de plus en plus rarement pratiqué

Le temps d'occlusion plaquettaire (TOP), réalisé sur sang total avec un appareil spécifique (le PFA (« Platelet Function Analyzer »), est un test global d'hémostase primaire très sensible aux déficits en vWF. Il peut donc être utilisé pour le dépistage de cette maladie, mais il est peu sensible pour la détection de nombreuses thrombopathies.

3. Dosage du facteur Willebrand

Cet examen est important et deux méthodes sont disponibles : l'une est immunologique et quantifie le vWF grâce à des anticorps spécifiques (on parle alors de mesure du vWF : Ag) ; l'autre est fonctionnelle et quantifie le vWF par son activité cofacteur de la ristocétine. La ristocétine est un antibiotique non utilisé en thérapeutique qui entraîne une agglutination des plaquettes en présence de vWF. On parle de mesure du vWF : RCo. En clinique, l'étude du « complexe Willebrand » doit comporter systématiquement un dosage du vWF : RCo, du vWF : Ag et de l'activité coagulante du FVIII (FVIII : C) dont le vWF est la molécule porteuse.

4. Autres tests

Étude des fonctions plaquettaires par agrégométrie photométrique

Dans certains cas, il est nécessaire, pour étudier les fonctions plaquettaires, d'avoir recours à des tests *in vitro* qui sont du ressort d'un laboratoire spécialisé. Le test de référence est l'agrégométrie, qui consiste à étudier l'agrégation plaquettaire en présence d'inducteurs spécifiques : ADP, collagène, ristocétine, thrombine, acide arachidonique, notamment. Ces tests sont indispensables au diagnostic d'une thrombopathie.

Étude des récepteurs membranaires plaquettaires par cytométrie en flux

La cytométrie en flux est une technique permettant d'identifier certaines cellules après les avoir marquées avec des anticorps spécifiques. Elle permet de quantifier les récepteurs membranaires essentiels que sont GPIIb/IIIa (indispensables à l'agrégation) ou GPIb (indispensable à l'adhérence), ou de mesurer l'état d'activation plaquettaire.

B. Tests explorant la coagulation (tableau 19.1)

Toutes les réactions enzymatiques de la coagulation nécessitent la présence de calcium. Les prélèvements de sang sont donc en pratique collectés dans des tubes contenant du citrate de sodium qui chélate le calcium et empêche une coagulation immédiate. Puis, lors de la réalisation des tests de coagulation, du calcium est ajouté au plasma.

Tableau 19.1. Valeurs normales des tests et paramètres de la coagulation.

Paramètre	Valeur de référence	Anormal si :
TCA	30–36 s	M > 1,2 × T (1,3 × T chez enfant)
TQ (TP)	10–13 s (70–150 %)	M > 1,2 × T (1,3 × T chez enfant)
Fibrinogène	2–4 g/l	< 2 g/l ou > 4 g/l
Facteurs coag. (sauf FVIII)	70–150 %	< 60 %
F. Willebrand et FVIII	50–150 %	< 50 %
Temps de saignement (Ivy)	4 à 8 min	> 10 min (nombreuses causes d'erreur)
Temps de lyse des euglobulines	> 3 h	< 1,5 h
D-dimères latex	Négatif	Positivité (exprimée en +, ++, +++)
D-dimères ELISA	< 500 ng/ml	> 500 ng/ml

M, temps malade ; T, temps témoin.

Les deux tests majeurs explorant l'activation de la coagulation sont le temps de céphaline avec activateur (TCA) et le temps de Quick (TQ ou TP), auquel on peut ajouter le dosage du fibrinogène.

1. Temps de céphaline + activateur

Cet examen consiste à activer la voie intrinsèque de la coagulation par différentes substances : le kaolin (TCK, temps de céphaline kaolin), ou plus souvent la silice micronisée ou l'acide ellagique. Dans ce test, la céphaline est un phospholipide qui remplace celui des plaquettes. Le TCA n'est donc pas modifié en cas de thrombopénie ou de thrombopathie.

Chez l'adulte, la valeur normale moyenne du TCA est de 30 à 34 secondes habituellement, mais elle doit être définie dans chaque laboratoire. On considère que le TCA est anormal lorsque le rapport temps du malade/temps du témoin (M/T) est supérieur à 1,2. Un laboratoire doit donc toujours rendre un temps témoin pour permettre une interprétation adéquate du test.

Chez l'enfant, on admet que le TCA est plus long, avec une limite supérieure normale du rapport M/T de 1,3.

Le TCA explore les facteurs du système contact (FXII et FXI, mais aussi kininogène de haut poids moléculaire et prékallicréine), du complexe antihémophilique (FIX, FVIII), du complexe de la prothrombinase (FX, FV), la prothrombine (FII) et le fibrinogène (ex-FI). Il est allongé par la présence de médicament d'activité anti-IIa et/ou anti-Xa comme les héparines ou les anticoagulants oraux directes (dabigatran, rivaroxaban)

2. Temps de Quick

Il consiste à mesurer le temps écoulé jusqu'à formation de fibrine après addition à un plasma citraté d'un excès de thromboplastine calcique contenant du FT, des phospholipides et du calcium. Normalement, la formation d'un caillot est initiée en 12 à 13 secondes, qui correspondent donc au temps de Quick d'un sujet sain.

Il est habituel – et jugé regrettable par certains – d'exprimer après étalonnage le temps de Quick en pourcentage (70 à 100 % correspondant aux valeurs normales). Le test est improprement dénommé alors taux de prothrombine (TP), alors qu'il ne reflète pas seulement les variations de la prothrombine. Le temps de Quick est allongé si le rapport temps de Quick du malade/temps de Quick du témoin est supérieur à 1,2. Cela correspond en règle à un écart par rapport au temps du témoin supérieur à 2 secondes avec une valeur de TP inférieure à 70 %.

Le temps de Quick explore les facteurs VII, X, V, II et le fibrinogène. Il est utilisé pour surveiller les traitements par antagonistes de la vitamine K et est alors exprimé en INR (rapport international normalisé).

3. Dosage du fibrinogène

Le dosage fonctionnel du fibrinogène est très fréquemment réalisé car les déficits peuvent être associés à de nombreuses pathologies : insuffisance hépatocellulaire, coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), syndrome de défibrination. Ce dosage dérive du temps de thrombine (*cf. infra*) et permet donc de quantifier le fibrinogène fonctionnel, ou fibrinogène procoagulant. Le taux normal de fibrinogène est de 2 à 4 g/l. Certains déficits sont acquis (CIVD), d'autres sont constitutionnels (afibrinogénémie congénitale). Dans certains cas, on objective une anomalie qualitative, le fibrinogène étant présent en quantité normale ou subnormale mais fonctionnellement déficitaire (dysfibrinogénémie).

4. Temps de thrombine

Cet examen simple consiste à apprécier le temps de formation du caillot en présence de thrombine. Il est allongé dans la plupart des anomalies du fibrinogène, mais aussi en cas de présence, accidentelle ou non, d'héparine dans l'échantillon biologique. Il est aussi très sensible au dabigatran.

5. Tests plus spécialisés : dosages spécifiques des facteurs de la coagulation

Il est possible de doser individuellement chacun des facteurs de la coagulation (par exemple, dosage du FVIII ou du FIX permettant le diagnostic de l'hémophilie A ou B).

Le dosage des facteurs du complexe prothrombinique (FII, FV, FVII, FX) est fréquemment demandé, cet examen ayant un intérêt dans le diagnostic des insuffisances hépatocellulaires (tous ces facteurs sont diminués) et des hypovitaminoses K (FV normal). Toutefois, en pratique, le dosage du FII et du FV suffit à distinguer ces deux syndromes pathologiques.

Méthode fonctionnelle, méthode antigénique

La quasi-totalité des tests utilisés en coagulation explorent les propriétés fonctionnelles des facteurs de coagulation. On mesure donc des activités en première intention. Dans certaines circonstances, notamment quand l'activité d'un facteur est diminuée, on peut mesurer aussi la quantité de protéine circulante par une méthode immunologique, laquelle ne donne aucune information sur la fonctionnalité de la molécule. Si un facteur est présent mais inactif (anomalie qualitative), on peut retrouver un taux antigénique normal et un dosage fonctionnel perturbé.

6. Dosage des inhibiteurs de la coagulation

Au décours de thromboses veineuses profondes récidivantes ou observées sans cause favorisante, il est licite de doser les inhibiteurs de la coagulation afin de rechercher un déficit, notamment s'il existe des antécédents familiaux thrombotiques. Tous les inhibiteurs peuvent être dosés par une méthode fonctionnelle ou antigénique : antithrombine, PC, PS.

On peut aussi évaluer la sensibilité d'un patient à la PCa qui, normalement, en inactivant le FVa et le FVIIIa, allonge significativement le TCA quand elle est ajoutée au plasma. Le test effectué est donc appelé « *recherche de résistance à la PCa* » et le résultat est exprimé par un rapport « TCA avec PCa/TCA sans PCa » qui est normalement supérieur à 2. Cette résistance à la PCa n'est plus recherchée en première intention car elle témoigne le plus souvent de la présence d'un FV Leiden qui en pratique est identifiée en biologie moléculaire.

7. Études par biologie moléculaire

Le développement des techniques de biologie moléculaire a permis de mieux comprendre certaines anomalies de la coagulation, et parfois d'en faire le diagnostic.

Les principales applications de la biologie moléculaire sont :

- la recherche de mutations responsables d'hémophilie A ou B ; ceci peut permettre le diagnostic de conductrice d'hémophilie ou un diagnostic anténatal ;
- la recherche de la mutation du FV responsable de la résistance à la PCa (R506Q ou FV Leiden) ; le FV ainsi muté ne peut plus être protéolysé par la PCa, ce qui entraîne un risque majoré de thrombose veineuse ;
- la recherche du variant 20210A du gène de la prothrombine : ce polymorphisme plus récemment mis en évidence est aussi un facteur de risque de thrombose veineuse, mais il n'existe pour le dépister aucune méthode de coagulation fiable ; le diagnostic fait donc directement appel à la biologie moléculaire.

C. Tests explorant la fibrinolyse

1. Temps de lyse des euglobulines, ou test de von Kaulla

Cet examen de base permet de dépister les hyperfibrinolyses franches. La méthode nécessite la formation initiale d'un caillot ne contenant que les euglobulines, celles-ci comprenant notamment le fibrinogène et les activateurs de la fibrinolyse. Le caillot des euglobulines se lyse spontanément en trois à quatre heures. Un raccourcissement important (une heure voire moins) du temps de lyse des euglobulines témoigne d'une hyperfibrinolyse sévère. Il est possible de doser de façon spécifique les activateurs de la lyse, le t-PA, l'u-PA et les inhibiteurs (PAI-1, alpha2-antiplasmine), mais l'intérêt clinique de ces analyses est limité.

2. Dosage du plasminogène sanguin

Ce dosage n'a pas un grand intérêt. Certains déficits en plasminogène ont rarement été associés à des thromboses.

3. Produits de dégradation du fibrinogène et D-dimères

L'action de la plasmine sur la fibrine entraîne la formation de PDF (produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène). Cet examen n'est pas spécifique, puisqu'il ne différencie pas la dégradation du fibrinogène de celle de la fibrine. C'est la raison pour laquelle il est souvent remplacé par le dosage des D-dimères, produits de dégradation spécifiques de la fibrine et donc présents en excès s'il y a activation de la coagulation et de la fibrinolyse.

Le dosage des D-dimères est utilisé plus spécifiquement dans le diagnostic d'exclusion des thromboses veineuses profondes et d'embolie pulmonaire. Il a une très bonne valeur prédictive négative : un taux bas (< 500 ng/ml) mesuré avec une technique sensible (ELISA) éliminant une thrombose veineuse avec une sensibilité > 95 %.



This page intentionally left blank

CHAPITRE

20

Item 212 – UE 7 Syndrome hémorragique d'origine hématologique

I. Conduite de l'interrogatoire et de l'examen clinique en présence d'un syndrome hémorragique
II. Examens biologiques d'orientation : comment les interpréter ?
III. Diagnostic d'un syndrome hémorragique acquis ou constitutionnel dû a une pathologie de l'hémostase primaire
IV. Diagnostic d'un syndrome hémorragique dû à une anomalie acquise de la coagulation
V. Diagnostic d'un syndrome hémorragique dû à une pathologie constitutionnelle de la coagulation

Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer un syndrome hémorragique d'origine hématologique.
- Interpréter les examens courants d'hémostase.

Un syndrome hémorragique peut être observé dans des contextes variés (médicaux, chirurgicaux, obstétricaux) chez l'enfant, l'adulte ou le vieillard.

Le syndrome hémorragique est parfois révélateur d'une pathologie sous-jacente ou peut être expliqué par un désordre spécifiquement hématologique et affectant le plus souvent l'hémostase.

Quel que soit le contexte, l'interrogatoire et l'examen clinique orientent la prescription des examens biologiques nécessaires au diagnostic biologique et, dans la plupart des cas, au traitement.

I. Conduite de l'interrogatoire et de l'examen clinique en présence d'un syndrome hémorragique

A. Interrogatoire

Essentiel, l'interrogatoire doit préciser :

- les antécédents hémorragiques personnels ;
- la date de début (en postnatal, dans l'enfance, à l'âge adulte) ;
- le type de saignement (cutané, muqueux, viscéral, articulaire) ;
- le caractère spontané ou provoqué : saignements après des gestes invasifs ou une chirurgie (extraction dentaire, intervention ORL ou tout autre acte vulnérant) ayant nécessité une reprise chirurgicale, et/ou une transfusion, etc. ;
- chez la femme, des ménorragies en déterminant leur abondance, existence d'hémorragies du post-partum ;
- des antécédents d'anémie et/ou de traitement par le fer, et/ou de transfusées ;

- des antécédents hémorragiques familiaux en établissant un arbre généalogique si plusieurs sujets sont atteints ;
- les traitements médicamenteux récents, tout particulièrement ceux interférant avec l'hémostase (antiplaquettaires et antithrombotiques, antinflammatoires non steroidiens).

B. Examen clinique

Il doit rechercher :

- un saignement cutané (purpura pétéchial, ecchymoses), muqueux (bouche, pharynx), profond (hématome musculaire) ou articulaire (hémarthrose) ;
- des signes évoquant une anémie, une carence martiale ;
- des signes en faveur d'une pathologie sous-jacente : insuffisance hépatique, insuffisance rénale, infection, maladie dite « de système » ou auto-immune (lupus, notamment), hémopathie maligne, cancer.

L'interrogatoire et l'examen clinique permettent parfois de distinguer une pathologie de l'hémostase primaire d'une maladie de la coagulation (tableau 20.1) et d'orienter vers une étiologie constitutionnelle ou acquise.

L'association d'un purpura pétéchial à des d'ecchymoses est très évocatrice d'une thrombopénie sévère (*cf.* Items 210 et 211, aux chapitres 16 et 17).

II. Examens biologiques d'orientation : comment les interpréter ?

En dehors de la numération plaquettaire (*cf.* Item 210), le temps de céphaline + activateur ou TCA (appelé aussi TCK si l'activateur du contact utilisé est le kaolin) et le temps de Quick (ou TQ, improprement dénommé TP ou taux de prothrombine), sont les deux examens biologiques le plus fréquemment prescrits pour le dépistage d'une maladie hémorragique, qu'elle soit acquise ou constitutionnelle.

Fréquemment, un allongement du TCA et/ou du TQ implique la prescription d'autres analyses biologiques afin de préciser le trouble de l'hémostase.

A. Temps de céphaline + activateur (TCA)

Le TCA mesure le temps de coagulation après recalcification d'un plasma citraté appauvri en plaquettes et activation de la phase contact de la coagulation. La céphaline se substitue dans ce test aux phospholipides procoagulants plaquettaires. Les valeurs de référence chez l'adulte sont habituellement comprises entre 30 et 40 secondes (selon le réactif utilisé). Un allongement significatif du TCA est défini par un rapport temps malade/temps témoin supérieur à 1,2.

Le TCA allongé permet de dépister :

- lorsqu'il est isolé :
  - un déficit en facteur antihémophilique : FVIII (facteur antihémophilique A), FIX (facteur antihémophilique B),
  - ou un déficit en facteur XI ;

Tableau 20.1. Éléments d'orientation vers une pathologie de l'hémostase primaire ou de la coagulation.

Atteinte de l'hémostase primaire	Atteinte de la coagulation
Hémorragies cutanéo-muqueuses Purpura pétéchial et/ou ecchymotique Saignements spontanés et/ou provoqués Saignement précoce	Hémorragies touchant les tissus profonds (articulation, muscle, etc.) Saignement provoqué par un traumatisme minime Saignement retardé

- un déficit en facteur XII, non hémorragique ;
- lorsqu'il est associé à une diminution du TP, un déficit en facteur FX, FV, FII et/ou fibrinogène.

Le TCA détecte également les anticoagulants circulants qu'ils soient dits « lupiques » ou spécifique d'un facteur de la coagulation (autoanticorps).

L'allongement du TCA peut être d'origine médicamenteuse et dû à la présence non signalée ou accidentelle dans le prélèvement d'héparine non fractionnée, d'une HBPM, ou d'un anticoagulent oral direct à rechercher systématiquement.

L'allongement d'un TCA peut révéler :
- une anomalie à risque hémorragique (déficit en FVIII, IX ou XI) ;
- une anomalie à risque thrombotique (anticoagulant circulant lupique) ;
- un déficit asymptomatique, ne prédisposant pas à l'hémorragie (déficit en facteur XII).

B. Temps de Quick (TQ)

Le temps de Quick explore la voie directe (dite « extrinsèque ») de la coagulation dépendante du facteur tissulaire. Il mesure le temps de coagulation d'un plasma citraté pauvre en plaquettes, après recalcification et activation par une thromboplastine (source de facteur tissulaire et de phospholipides procoagulants). Le temps de Quick est rendu insensible à la présence d'héparine par ajout d'un inhibiteur de celle-ci. Très court par rapport au TCA (12 à 13 secondes chez le sujet normal), le résultat du temps de Quick doit être comparé au temps du témoin normal, mais il est souvent exprimé en pourcentage de la normale (« taux de prothrombine »). Un résultat anormal correspond alors à une diminution du TP. L'expression en INR est à réserver aux surveillances des traitements par AVK.

Un allongement du TQ (ou une diminution du TP) permet de dépister :
- s'il est isolé, un déficit en facteur VII, très exceptionnellement constitutionnel ou correspondant à un début d'hypovitaminose K ; le facteur VII ayant la demi-vie la plus courte (six à huit heures) est le premier abaissé dans ce cas ;
- s'il est associé à un allongement du TCA : un déficit isolé en facteur II, V, X ou un déficit combiné affectant ces facteurs mais aussi le facteur VII, et parfois le fibrinogène.

C. Le temps d'occlusion plaquettaire sur PFA-100 ou 200

Il a été proposé de remplacer le temps de saignement par la mesure d'un temps d'occlusion *in vitro* à l'aide d'un appareil (PFA-100® ou PFA-200®). Cette méthode d'analyse effectuée avec du sang total citraté est toutefois inefficace pour prédire un risque de saignement mais est très sensible pour le dépistage d'un déficit en facteur Willebrand. Ce test est assez coûteux.

III. Diagnostic d'un syndrome hémorragique acquis ou constitutionnel dû a une pathologie de l'hémostase primaire

Les maladies de l'hémostase primaire incluent les thrombopénies qui sont fréquentes (*cf.* Item 210, au chapitre 16), les thrombopathies, le plus souvent acquises, et la maladie de Willebrand, la plus fréquente des pathologies constitutionnelles de l'hémostase dont la prévalence est de 0.5 à 1 % dans la population générale. Elles entraînent des syndromes hémorragiques parfois sévères et essentiellement cutanéomuqueux.

A. Thrombopathies

Une thrombopathie est une anomalie fonctionnelle des plaquettes évoquée devant des saignements cutanéomuqueux inexpliqués, associés à une numération plaquettaire souvent normale, un TCA et un TQ normaux.

1. Thrombopathies acquises

- Thrombopathies médicamenteuses, très fréquentes :
  - médicaments inhibant les fonctions plaquettaires : aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, thiénopyridines (clopidogrel, prasugrel) et apparentés (ticagrelor);
  - inhibiteurs de la recapture de la sérotonine;
  - pénicillines à doses élevées et autres antibiotiques.
- Certaines hémopathies : gammapathies monoclonales, syndromes myéloprolifératifs, myélodysplasies.

2. Thrombopathies constitutionnelles

Beaucoup plus rares, elles sont plus facilement évoquées chez l'enfant et s'il existe des antécédents familiaux de saignement.

Leur diagnostic porté grâce à l'étude fonctionnelle des plaquettes relève de centres spécialisés : thrombopathies affectant l'adhérence (syndrome de Bernard-Soulier), la sécrétion (déficit enzymatique ou en granules plaquettaires) ou l'agrégation plaquettaire (thrombasthénie de Glanzmann).

B. Maladie de Willebrand

Elle est habituellement recherchée devant des saignements cutanéomuqueux inexpliqués ou dans le cadre d'une enquête familiale.

1. Maladie de Willebrand constitutionnelle

La maladie de Willebrand est la plus fréquente des maladies constitutionnelles de l'hémostase.

Elle est due à un déficit quantitatif ou qualitatif du facteur Willebrand, (VWF) protéine qui permet l'adhérence des plaquettes au sous-endothélium; un déficit en FVIII est en général associé car le facteur Willebrand a pour autre fonction de stabiliser le facteur VIII dans le plasma. La maladie de Willebrand est transmise dans la majorité des cas selon un mode autosomal dominant (déficit quantitatif ou qualitatif) et très rarement autosomal récessif (déficit profond) et affecte les deux sexes.

Le taux plasmatique du VWF est compris chez le sujet normal entre 50 et 150 %. Il est plus bas chez les sujets de groupe O pour lesquels il peut être voisin de 50 %, voire inférieur.

Diagnostic

L'expression clinique de la maladie de Willebrand est très hétérogène :

- cliniquement, en cas de déficit en VWF < 30–50 %, les saignements rencontrés sont :
  - cutanés : ecchymoses,
  - muqueux : épistaxis, gingivorragies, méno-métrorragies, hémorragies digestives;
- ils peuvent être spontanés ou provoqués lors d'extraction dentaire ou après amygdalectomie ou circoncision et sont de gravité variable selon le déficit : ils sont très sévères dans le type 3 (déficit sévère, voire complet en VWF), exceptionnel.

On peut habituellement évoquer la maladie sur les signes suivants :

- diagnostic d'orientation :
  - syndrome hémorragique cutanéomuqueux souvent familial avec :
    - nombre de plaquettes normal,
    - allongement du TCA, variable selon le taux de FVIII plus ou moins abaissé,
    - le temps d'occlusion plaquettaire, s'il est pratiqué, est allongé dans la plupart des cas;
- confirmation du diagnostic :
  - dosage de l'activité VWF (ex : activité cofacteur de la ristocétine VWF:RCo);
  - taux antigénique (VWF:Ag);
  - dosage du FVIII (VIII:C).

Ces analyses permettent de caractériser le type de déficit présenté par le malade :

- le déficit quantitatif, ou type 1, le plus fréquent, caractérisé par un taux de VWF:RCo abaissé (voire < 30 %) dans les mêmes proportions que le VWF:Ag et le VIII:C; Un taux de VWF : RCO entre 30 et 50 % est souvent lié à un groupe O et il est habituellement peu symptomatique, il ne permet pas de retenir le diagnostic de maladie de Willebrand surtout en l'absence d'antécédents hémorragiques personnels ou familiaux.
- le déficit qualitatif, de type 2, est caractérisé par un taux de VWF activité plus bas que le VWF:Ag et le VIII:C;
- le type 3 est très rare, massif avec des taux de VWF:Ag et activité indosables et de VIII:C < 10 %.

La caractérisation phénotypique permet dans une étape ultime d'identifier les sous-types rares mais repose sur des tests très spécialisés.

Enfin, dans certains cas, le déficit en facteur Willebrand est acquis et non constitutionnel.

Traitement

Les modalités de traitement de la maladie de Willebrand constitutionnelle sont les suivants :

- contre-indication de médicaments antiplaquettaires ou anticoagulants, sauf avis spécialisé;
- pas d'injection intramusculaire;
- pas de chirurgie ni de geste invasif sans traitement approprié;
- administration de desmopressine (DDAVP) en première intention dans le déficit de type 1 par voie intraveineuse ou intranasale après un test thérapeutique évaluant l'efficacité de ce médicament – chez les « bons répondeurs » au DDAVP : augmentation très rapide (30 minutes) des taux du VWF (× 3 à 6). La réponse de chaque malade à ce médicament doit être systématiquement évaluée (épreuve thérapeutique). L'administration de desmopressine peut être répétée douze ou vingt-quatre heures après une première injection, mais avec une efficacité moindre. L'effet s'épuise si le médicament est injecté plusieurs fois (tachyphylaxie). Une restriction hydrique est essentielle pour prévenir la survenue d'une hyponatrémie; Il est nécessaire de respecter les contre-indications à la desmopressine.
- administration de concentrés de facteur Willebrand purifié, par voie intraveineuse, indiquée dans tous les cas où la desmopressine n'est pas efficace ou insuffisante.

2. Maladie de Willebrand acquise

Elle peut être évoquée chez le sujet âgé et en l'absence d'antécédents familiaux. Il convient de rechercher systématiquement :

- une hypothyroïdie;
- une cardiopathie valvulaire (par exemple, un rétrécissement aortique);
- une dysprotéinémie monoclonale, plus souvent de type IgG;
- une thrombocytémie essentielle;
- pathologie auto-immune avec un autoanticorps, souvent difficile à mettre en évidence.

C. Saignements secondaires à une anomalie vasculaire

Ils doivent être distingués de ceux dus à une maladie de l'hémostase primaire.

Cliniquement, les hémorragies cutanéo-muqueuses d'origine vasculaire sont associées à une numération des plaquettes et des tests fonctionnels plaquettaires normaux. Les anomalies vasculaires peuvent être :

- secondaires, avec un purpura souvent infiltré contrairement au purpura thrombopénique (*cf.* Item 211, au chapitre 17) :
  - chez l'enfant : purpura rhumatoïde,
  - chez l'adulte : purpura vasculaire d'origine immunologique (dysprotéinémie monoclonale), infectieuse ou métabolique (diabète) ;
- primitives, dues à :
  - une maladie de Rendu-Osler, ou télangiectasie hémorragique héréditaire, de transmission autosomale dominante : épistaxis, hémorragies digestives et télangiectasies au niveau des doigts, du nez, des lèvres et de la bouche,
  - un syndrome d'Ehler-Danlos, affection génétique rarissime du tissu élastique.

IV. Diagnostic d'un syndrome hémorragique dû à une anomalie acquise de la coagulation

Les pathologies hémorragiques acquises de la coagulation surviennent dans des circonstances très variées et sont en règle facilement évoquées. Elles regroupent l'insuffisance hépatocellulaire, les coagulopathies de consommation avec les CIVD (coagulations intravasculaires disséminées), à distinguer des exceptionnelles fibrinolyses aiguës primitives, l'hypovitaminose K et les plus rares inhibiteurs acquis de la coagulation, dominés par l'hémophilie acquise.

Dans tous les cas, il est essentiel d'éliminer une prise d'anticoagulant (et notamment d'anticoagulant oral direct comme le dabigatran, le rivaroxaban, l'apixaban ou l'edoxaban), qui peut entraîner des modifications majeures de la coagulation avec un syndrome hémorragique (*cf.* Item 326, au chapitre 22).

A. Insuffisance hépatocellulaire

L'insuffisance hépatocellulaire entraîne :

- une *coagulopathie*, dont les signes dépendent de la gravité de l'atteinte hépatique quelle qu'en soit l'origine (hépatite, cirrhose éthylique, etc.), qui résulte d'un déficit de synthèse des protéines de la coagulation (activateurs et inhibiteurs) et d'une clairance diminuée pour certains d'entre eux ;
- des *anomalies variables* avec, selon les cas :
  - un allongement du TQ (ou diminution du TP) :
  - un allongement du TCA, avec un taux de FVIII normal, voire élevé dans les cas sévères ;
  - un raccourcissement du temps de lyse des euglobulines (ou test de von Kaulla) traduisant une hyperfibrinolyse ;
  - une thrombopénie le plus souvent modérée, majorée par un hypersplénisme en cas d'hypertension portale.
    - par diminution précoce du taux de FVII,
    - diminution plus tardive du FII et FX,

– diminution du FV, signe de gravité témoignant d'une hépatopathie sévère,
– diminution du fibrinogène dans les insuffisances hépatiques sévères par baisse de la synthèse et hyperfibrinolyse.

B. Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

1. Mécanisme, étiologie

Une CIVD est la conséquence d'une activation majorée et diffuse de la coagulation.

Elle est le plus souvent liée à une expression en excès de facteur tissulaire (FT) (tableau 20.2) :

- par les monocytes (infection) ;
- par les cellules endothéliales lésées (choc, polytraumatisme, infection, accidents transfusionnels *via* les complexes antigènes-anticorps) ;
- par les lésions d'organes riches en FT (placenta, prostate, poumon) ;
- par les cellules tumorales (poumon, pancréas, prostate, cellules leucémiques).

Cette surexpression de FT se traduit par une génération incontrôlée de thrombine qui entraîne une consommation des facteurs de coagulation, une activation des plaquettes, avec une réaction fibrinolytique variable (génération de plasmine).

D'autres causes sont exceptionnelles : embolie graisseuse, morsure de serpent venimeux, déficit homozygote en PC ou PS.

2. Aspects cliniques

Une CIVD aiguë peut entraîner des manifestations hémorragiques et/ou thrombotiques :

- des saignements cutanéomuqueux spontanés (purpura, ecchymoses), plus rarement viscéraux, souvent provoqués par un geste vulnérant (chirurgie, ponction), un accouchement ou un traumatisme ;
- des microthromboses touchant de gros organes (rein, foie, poumon) avec des conséquences fonctionnelles parfois sévères (défaillance multiviscérale) ;
- une atteinte cutanée extensive et nécrotique (purpura fulminans), qui peut se voir dans certaines infections bactériennes (bacilles à Gram négatif, méningocoque) ou chez le nouveau-né lors de rares déficits homozygotes en protéine C ou S.

Tableau 20.2. Principales étiologies des CIVD.

Pathologies médicales	Infections sévères, virales, bactériennes (à bacilles gram négatifs), parasitaires (paludisme à *Plasmodium falciparum*) Cancers (poumon, pancréas, prostate), leucémies (LAM3) Accidents transfusionnels et hémolyses sévères intravasculaires
Pathologies obstétricales	Hématome rétroplacentaire Embolie amniotique Toxémie gravidique, éclampsie Mort fœtale *in utero* Môle hydatiforme Placenta prævia
Chirurgies et traumatismes	Chirurgies lourdes (pulmonaire, cardiaque avec circulation extracorporelle, prostatique, etc.) Polytraumatismes et brûlures étendues
Autres causes	Morsures de serpents Embolies graisseuses Malformations vasculaires (hémangiomes, anévrismes, vascularites)

3. Aspects biologiques

- Il n'existe aucun signe biologique pathognomonique de CIVD et aucune anomalie n'est retrouvée de façon constante. Les résultats sont variables selon la sévérité de la CIVD.
- Les anomalies les plus caractéristiques sont :
  - la thrombopénie ;
  - l'hypofibrinogénémie et une augmentation des monomères de fibrine.
- Ces anomalies peuvent être absentes dans une CIVD compensée, mais la diminution relative du taux de fibrinogène et du nombre des plaquettes entre deux prélèvements a alors la même valeur diagnostique.
- L'*allongement du TCA et du TQ* est variable, souvent modéré, voire absent au début.
- La diminution variable des facteurs affecte plus sévèrement le FV (substrat de la thrombine) que les FII, VII et X.
- L'hyperfibrinolyse secondaire est variable et se traduit par :
  - une augmentation des PDF (dont les D-dimères) et des monomères de fibrine ;
  - un raccourcissement du temps de lyse des euglobulines (test de von Kaulla), le plus souvent inférieur à trois heures, variable ; mais ce test est réalisé de façon inconstante en pratique.

L'utilisation d'un score établi à partir de tests simples (plaquettes, fibrinogène, TQ en secondes et taux de D-dimères ou de PDF) éventuellement répétés peut être utile pour le diagnostic de CIVD (figure 20.1).

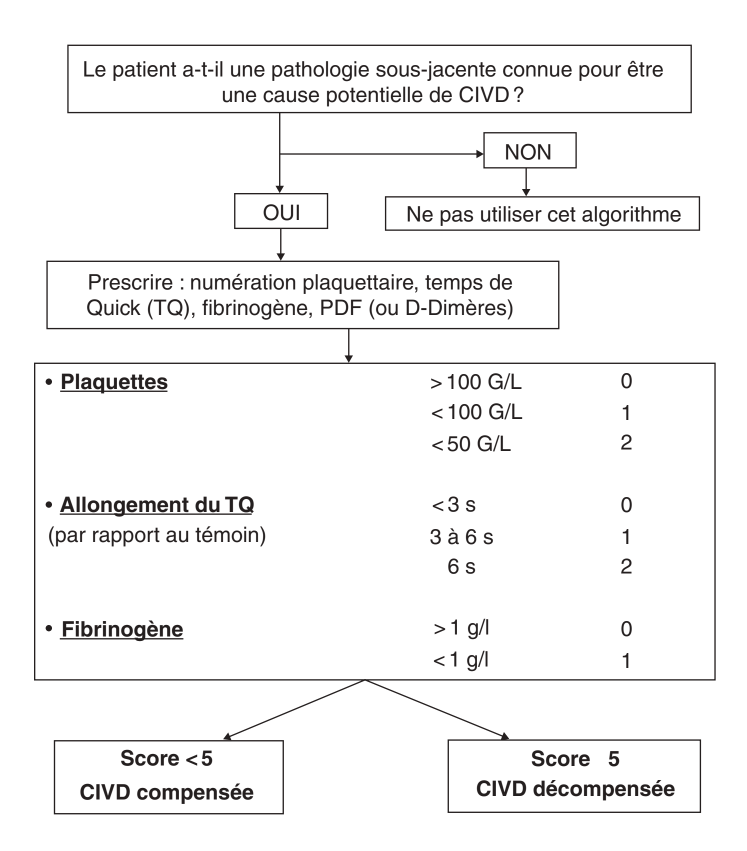


Fig. 20.1. Algorithme pour le diagnostic d'une CIVD.(Comité de standardisation sur les CIVD de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis. J Thromb Haemost, 2007 ; 5 : 604–6.)

4. Diagnostic différentiel : la fibrinolyse aiguë primitive

La fibrinolyse aiguë primitive est facilement éliminée dans la plupart des cas.

Exceptionnelle, elle est due à la libération massive d'activateurs du plasminogène lors de certaines chirurgies (hépatique ou pulmonaire notamment) ou de cancers. Elle peut être associée à une hémorragie grave avec un saignement en nappe.

Les signes cliniques sont essentiellement hémorragiques et le tableau biologique typique associe :

- une hypofibrinogénémie sévère (< 1 g/l) ;
- un allongement du temps de Quick avec un taux de facteur V bas puis effondré ;
- une numération plaquettaire normale ;
- le taux de D-dimères est peu spécifique car il est élevé dans les pathologies où se rencontrent les hyperfibrinolyses ; le taux de monomères de fibrine est normal.
- un temps de lyse des euglobulines très court (< 30 minutes).

5. Traitement

Le traitement d'une CIVD est avant tout celui de l'étiologie sous-jacente.

En cas d'hémorragie grave, le traitement symptomatique peut nécessiter :

- l'apport de concentrés plaquettaires ;
- l'injection de concentrés de fibrinogène ou de plasma frais congelé.

C. Hypovitaminose K

Une carence en vitamine K entraîne une synthèse de protéines vitamine K-dépendantes (FII, VII, IX, X, PC, PS) non fonctionnelles. Bien qu'elle affecte à la fois des activateurs procoagulants et des inhibiteurs de la coagulation, elle se traduit essentiellement par des saignements.

1. Étiologie

Les causes diffèrent selon l'âge :

- *chez le nouveau-né*, l'hypovitaminose K est secondaire à l'immaturité hépatique éventuellement associée à une carence d'apport maternelle. Elle se manifeste dès quelques jours de vie par des saignements digestifs, du cordon, et parfois intracrâniens. Elle est aujourd'hui rare grâce à l'apport systématique de vitamine K1 *per os* à la naissance ;
- *chez l'adulte*, elle peut être due à :
  - l'absorption thérapeutique (antivitamine K) ou accidentelle (empoisonnement) de produits bloquant le métabolisme de la vitamine K ;
  - rarement à une carence d'apport, pouvant survenir lors de dénutritions sévères (anorexie) ou d'alimentation parentérale exclusive sans compensation ;
  - un déficit d'absorption, secondaire à une obstruction des voies biliaires (cholestase) ou à une malabsorption (résection intestinale étendue, maladie cœliaque) ;
  - une destruction de la flore intestinale par une antibiothérapie qui peut aussi entraîner une hypovitaminose K.

2. Diagnostic biologique

- TQ et TCA sont allongés avec une diminution du taux des facteurs II, VII et X mais avec un facteur V et un fibrinogène normaux. Le facteur IX est, lui aussi, abaissé mais cette donnée est inutile au diagnostic.
- La numération plaquettaire est normale.

3. Traitement

- L'administration de vitamine K par voie orale ou IV lente corrige les anomalies de la coagulation en six à douze heures.
- En cas de saignements graves (*cf.* Item 326, au chapitre 23), en plus de l'apport de la vitamine K en IV lente, une perfusion de complexe prothrombinique (ou PPSB) est nécessaire pour corriger rapidement le déficit.

D. Anticorps anti-VIII acquis ou hémophilie acquise

Les anticorps dirigés contre un facteur de la coagulation sont associés à un risque hémorragique. Le facteur VIII est la protéine de coagulation la plus fréquemment inhibée par un autoanticorps et il s'agit alors d'une hémophilie acquise.

1. Hémophilie acquise

Il s'agit d'une pathologie rare mais grave dont le taux de mortalité est classiquement rapporté entre 8 et 20 % des cas.

Étiologie

L'hémophilie acquise affecte majoritairement les sujets très âgés ou, plus rarement, les femmes jeunes dans le *post-partum* ou à distance d'un accouchement. Dans 50 % des cas, il n'y a pas d'étiologie retrouvée. Un anticorps anti-VIII peut être associé à une pathologie auto-immune, un cancer ou une hémopathie maligne.

Pour les patients âgés, aucune cause sous-jacente n'est identifiée dans la moitié des cas.

Diagnostic

- Le diagnostic d'une hémophilie acquise est évoqué devant des saignements inexpliqués : hématomes, ecchymoses, plus rarement hémorragie digestive ou rétropéritonéale, hématurie chez un patient n'ayant pas d'antécédent hémorragique significatif.
- Le TCA est constamment allongé et non corrigé par l'apport de plasma témoin normal.
- Le taux de FVIII est diminué (souvent < 5 %), parfois effondré (< 1 %).
- Les autres paramètres de l'hémostase sont classiquement normaux.
- Dans le plasma du malade, il existe un anticorps anti-facteur VIII : sa recherche doit être demandée au laboratoire devant toute découverte d'un déficit en facteur VIII particulièrement chez l'adulte.

Traitement

Le traitement d'une hémophilie acquise a deux objectifs :

- contrôler les saignements par des agents court-circuitant l'inhibiteur : le facteur VIIa d'origine recombinante (rFVIIa, Novoseven®) et le concentré de facteurs activés du complexe prothrombinique, d'origine plasmatique ;
- inhiber la synthèse de l'anticorps par un traitement immunomodulateur tel que l'association : corticothérapie et cyclophosphamide ou le rituximab.

2. Autres inhibiteurs de la coagulation

Anti-FIX, anti-FV, anti-FII sont très rares voire anecdotiques.

V. Diagnostic d'un syndrome hémorragique dû à une pathologie constitutionnelle de la coagulation

Les pathologies hémorragiques constitutionnelles de la coagulation sont dominées par l'hémophilie due à un déficit en FVIII ou en FIX. Plus rarement, elles concernent une autre protéine de la coagulation et sont diagnostiquées à un âge variable, parfois chez l'adulte.

A. Hémophilie

L'hémophilie est due à un déficit en FVIII (hémophilie A), touchant un garçon pour 5000 naissances, ou à un déficit en FIX (hémophilie B), cinq fois moins fréquent.

L'hémophilie est transmise selon un mode récessif lié au sexe, les gènes des FVIII et IX étant localisés sur le chromosome X.

Seuls les garçons sont donc atteints (sauf cas exceptionnel) et les femmes sont conductrices. Environ 30 % des cas sont dus à une mutation *de novo*, sans antécédent familial.

La gravité du syndrome hémorragique dépend de la sévérité du déficit en FVIII ou FIX : le déficit peut être sévère (taux < 1 %), modéré (taux entre 1 et 5 %) ou mineur (taux entre 5 et 30 %). Si le taux de FVIII ou de FIX est compris entre 30 et 50 %, l'hémophilie est dite fruste, car le plus souvent de découverte fortuite et asymptomatique. En règle, la sévérité de l'hémophilie et le taux de facteur VIII ou IX sont similaires chez les sujets atteints d'une même famille.

1. Manifestations cliniques

Elles sont dominées par les saignements provoqués par un choc parfois minime. Le diagnostic d'hémophilie sévère se fait habituellement à l'âge de la marche :

- les hémarthroses sont les manifestations les plus typiques : elles touchent surtout les genoux, les coudes et les chevilles ; récidivantes, elles peuvent entraîner une arthropathie évolutive dont la forme la plus évoluée est la destruction articulaire avec malformations et rétractions tendineuses conduisant à une invalidité sévère ;
- les hématomes des tissus sous-cutanés ou affectant les muscles :
  - ils peuvent être graves de par leur volume ou leur localisation, avec un risque fonctionnel ou vital : hématome du plancher de la bouche (risque d'asphyxie), de la loge antérieure de l'avant-bras (risque de syndrome de Volkmann), du creux axillaire ou du creux poplité (risque de compression vasculaire), rétro-orbitaire (risque de cécité),
  - un hématome du psoas est parfois difficile à évoquer lorsqu'il est révélateur d'une hémophilie, pouvant simuler une appendicite aiguë ; le plus souvent il faut avoir recours à une échographie pour confirmer le diagnostic ;
- les hématomes intracrâniens sont très rares, mais parfois révélateurs chez le nouveau-né.

2. Diagnostic d'une hémophilie

Il est en règle assez aisé; associé à la symptomatologie clinique, il repose sur la mise en évidence :

- d'un allongement isolé du TCA, sans anticoagulant circulant (allongement corrigé après addition de plasma témoin normal), avec un temps de Quick et temps d'occlusion plaquettaire sur PFA-100 ou 200 normaux;
- d'un déficit isolé en FVIII ou FIX (le taux de FXI est normal).

En cas de déficit en FVIII, il convient aussi de vérifier que le taux plasmatique de facteur Willebrand est normal (VWF:Ag et VWF activité > 50 %).

3. Principes du traitement d'un hémophile et surveillance

Tous les hémophiles doivent être suivis par un centre spécialisé et posséder une carte précisant notamment le type et la sévérité de la maladie, ainsi que le(s) médicament(s) habituellement utilisé(s) pour traiter et prévenir les saignements.

Les gestes vulnérants (injections intramusculaires), les situations à risque (sports violents), les médicaments modifiant l'hémostase (aspirine et autres médicaments antiplaquettaires) sont à proscrire. Toute ponction veineuse ou injection sous-cutanée (pour une vaccination, par exemple) nécessite une compression prolongée et un pansement compressif.

Le patient et sa famille doivent bénéficier d'une éducation précise et encadrée afin de connaître la maladie et les modalités de traitement. De même, un conseil génétique et une démarche visant à permettre un diagnostic anténatal sont à proposer chez les conductrices d'hémophilie sévère.

Le traitement substitutif repose sur l'injection de concentrés de FVIII ou de FIX d'origine plasmatique ou recombinante. Le rythme des injections et la posologie dépendent de l'indication (saignement, chirurgie ou prophylaxie), du poids corporel et de la demi-vie du facteur injecté (proche de huit heures pour le FVIII et douze heures pour le FIX).

Deux risques principaux sont associés à ces traitements substitutifs :

- le risque majeur actuellement est celui d'un inhibiteur anti-FVIII ou anti-FIX, particulièrement élevé chez l'hémophile A sévère, au décours des premières injections; l'inhibiteur est suspecté en cas d'inefficacité du traitement et systématiquement recherché lors du suivi du patient;
- le risque infectieux est devenu aujourd'hui exceptionnel, même avec les facteurs d'origine plasmatique, mais nécessite cependant la surveillance des sérologies virales (hépatite B, C, et VIH); il est considéré comme nul avec les FVIII et IX recombinants.

Chez l'hémophile A, dans les formes mineures, l'utilisation de la desmopressine (DDAVP) permet souvent de corriger de façon transitoire le déficit en FVIII. Tout comme pour la maladie de Willebrand, il convient de vérifier que le patient est bon-répondeur à ce médicament qui n'est utilisable que pour des saignements mineurs ou des interventions chirurgicales associées à un risque de saignement relativement faible.

B. Autres déficits constitutionnels de la coagulation, en dehors de l'hémophilie

Ils sont exceptionnels (prévalence des homozygotes $\leq 1/10^6$, sauf pour le déficit en FVII un peu plus fréquent) et caractérisés par une expression clinique et biologique variables. En règle, seuls les homozygotes sont symptomatiques.

Points clés

- L'interrogatoire est fondamental pour distinguer : les syndromes hémorragiques secondaires à un trouble acquis d'un déficit constitutionnel ; une maladie de l'hémostase primaire d'une coagulopathie.
- Une maladie de Willebrand est suspectée sur : un allongement du temps de céphaline activée, un temps de Quick normal, éventuellement un allongement du temps d'occlusion plaquettaire sur PFA-100 ou 200.
- Une maladie de Willebrand est confirmée par la diminution de l'activité du facteur Willebrand activité associée à un déficit en facteur Willebrand antigène et en FVIII:C.
- Une maladie de Willebrand est le plus souvent révélée par des saignements cutanés ou muqueux (ménorragies chez la femme jeune).
- Les thrombopathies sont le plus souvent acquises et d'origine médicamenteuse. Les thrombopathies constitutionnelles sont rares mais peuvent être graves.
- Le taux de facteur V est discriminant pour distinguer une hypovitaminose K (où il est normal) d'une insuffisance hépatocellulaire (où il est abaissé).
- Une CIVD survient dans un contexte clinique évocateur et entraîne des anomalies de l'hémostase qui sont évolutives, associant lorsqu'elle est décompensée une diminution des plaquettes et du taux de fibrinogène et une augmentation des produits de dégradation de la fibrine (PDF, DDIJ et des monomères de fibrine).
- Une hémophilie constitutionnelle sévère affecte le garçon à l'âge de la marche. Le temps de céphaline + activateur est le meilleur examen de dépistage en objectivant un allongement.
- Une hémophilie acquise peut affecter le sujet âgé ou une femme jeune dans le *post-partum*. Le diagnostic est évoqué chez un patient sans antécédent hémorragique par un syndrome hémorragique associé à un allongement du TCA, non corrigé par l'addition de plasma normal, et il est confirmé par la mise en évidence d'un taux de FVIII diminué et par la mise en évidence d'un anticorps dirigé contre le facteur VIII.


This page intentionally left blank

CHAPITRE

21

Item 224 – Place du laboratoire dans le diagnostic et la prise en charge de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire

I. Apport du dosage des D-dimères pour le diagnostic de la thrombose veineuse profonde et/ou de l'embolie pulmonaire
II. Indications et limites du bilan de « thrombophilie »

Objectifs pédagogiques

Parmi les objectifs pédagogiques de l'item 224 relatifs à la thrombose veineuse profonde (TVP) et à l'embolie pulmonaire (EP), les trois suivants impliquent un rôle spécifique du laboratoire d'hématologie :

- Diagnostiquer une TVP et/ou une EP – le dosage des D-dimères présente un intérêt réel dans certains cas pour l'exclusion de ces pathologies.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du malade – ce qui implique de connaître les analyses biologiques devant être prescrites, dans quelle situation et comment les interpréter.
- Connaître les indications et les limites d'un bilan de « thrombophilie ».

Dans ce chapitre, ne sont abordés que le premier et le dernier de ces objectifs ; les points relatifs aux traitements sont traités en détail dans le chapitre 22 relatif aux antithrombotiques (Item 326).

I. Apport du dosage des D-dimères pour le diagnostic de la thrombose veineuse profonde et/ou de l'embolie pulmonaire

- Les D-dimères sont des produits spécifiques de la dégradation de la fibrine formés sous l'action de la plasmine. Ils sont présents chez le sujet sain jeune à une concentration plasmatique inférieure à 500 ng/mL. Des valeurs plus élevées témoignent d'une activation de la coagulation et d'une fibrinolyse réactionnelle, présente en cas de thrombose veineuse ou artérielle, mais aussi lors de très nombreuses situations médicales, chirurgicales, lors de la grossesse et en *post-partum*, sans valeur diagnostique dans ces cas (tableau 21.1). Ce ne sont donc pas des marqueurs spécifiques de MTEV.

Tableau 21.1. Circonstances fréquemment associées à un taux de D-dimères élevé en dehors de la maladie thromboembolique veineuse.

• Sujets âgés > 80 ans
• Grossesse
• Cancer
• Syndrome et pathologie inflammatoire
• Chirurgie récente
• Infections sévères
• Artériopathies
• Insuffisance coronaire
• Hématome étendu
• CIVD*

*Dans ce cas, avec la numération des plaquettes, la mesure du TP et le dosage du fibrinogène (*cf.* Item 212, au chapitre 20).

- Le dosage des D-dimères a une excellente valeur prédictive négative chez les patients ambulatoires pour lesquels la probabilité clinique de diagnostic de TVP/EP n'est pas forte. Dans ces cas, en l'absence de tout traitement anticoagulant, un taux plasmatique inférieur au seuil (habituellement 500 ng/mL) permet d'exclure le diagnostic de TVP/EP et dispense de réaliser des examens d'imagerie. Des seuils adaptés à l'âge sont en cours de validation.
- Si la probabilité clinique de TVP/EP est haute ou si le patient présente une situation fréquemment associée à des taux de D-dimères élevés (tableau 21.1), les examens d'imagerie doivent être prescrits d'emblée.
- Enfin, la mesure du taux de D-dimères après arrêt de l'anticoagulation a été proposée afin d'évaluer le risque de récidive. Toutefois, l'intérêt pratique de cette approche n'a pas été formellement démontré.

II. Indications et limites du bilan de « thrombophilie »

Une maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est favorisée par des facteurs de risque acquis ou, plus rarement, constitutionnels.

Une « thrombophilie » biologique est un état prothrombotique lié à la présence d'un facteur biologique de risque acquis ou constitutionnel de MTEV, affectant le plus souvent l'équilibre entre facteurs pro-coagulants et inhibiteurs naturels de la coagulation.

A. Facteurs biologiques de risque acquis

Ce sont principalement les anticorps dits « antiphospholipides » spécifiques de complexes associant des phospholipides anioniques (retrouvés *in vivo* sur la cellule endothéliale et la plaquette activée) et des protéines qui peuvent être la β_2-glycoprotéine I (β_2GPI) mais aussi la prothrombine, l'annexine V ou la protéine C.

Les événements cliniques évocateurs surviennent le plus souvent chez l'adulte avec :

- des thromboses artérielles ou veineuses, ces dernières affectant les membres inférieurs mais aussi d'autres vaisseaux (veines splanchniques, cérébrales, rénales, etc.) ;
- des pathologies vasculaires placentaires : fausses couches précoces (≥ 3), mort fœtale tardive inexpliquée…

D'autres manifestations sont possibles : thrombopénie, livedo réticulaire, valvulopathie cardiaque inexpliquée, etc.

Le diagnostic biologique d'anticorps antiphospholipides est affirmé devant :

- la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique qui devra être recherché à l'aide de tests de laboratoire spécifiques phospholipo-dépendants (TCA sensibilisé et temps de venin de vipère Russell dilué). Tout traitement anticoagulant doit être signalé sur la prescription, certains d'entre eux interférant avec leur dépistage.
- et /ou la présence d'IgG ou d'IgM anticardiolipine et/ou anti-β_2GPI par méthode ELISA.

La persistance à 12 semaines de ces anticorps doit être contrôlée, de très nombreux anticorps antiphospholipides étant transitoires et non thrombogènes. L'association d'anticorps antiphospholipides / événement thrombotique définit le syndrome des antiphospholipides.

Les anticorps antiphospholipides peuvent être associés à de multiples circonstances ou pathologies (tableau 21.2) en dehors des thromboses ; leur présence persistante impose la recherche notamment d'un lupus systémique (*cf.* Item 190).

B. Facteurs de risque constitutionnels de thrombose

Cinq facteurs héréditaires de risque (FHR) sont clairement associés avec la MTEV : les déficits en antithrombine, protéine C (PC) et protéine S (PS), ainsi que les polymorphismes du gène du facteur V (*F5* Leiden) et du gène de la prothrombine (*F2 G20210A*).

Ils entraînent une majoration du risque thrombotique veineux variable selon l'anomalie et le statut génétique. Le déficit en antithrombine est le plus thrombogène (même à l'état hétérozygote) mais le plus rare. Les polymorphismes du *F5* et du *F2* sont très fréquents mais peu thrombogènes à l'état hétérozygote. Le risque thrombotique augmentant lorsque plusieurs de ces FHR sont associés, lorsqu'un bilan de thrombose est indiqué, tous les FHR doivent être recherchés. C'est l'activité de l'antithrombine, de la PC et de la PS (et non l'antigène) qui doivent être prescrits en première intention pour dépister l'ensemble des déficits.

1. Dans quel cas les rechercher ?

- Après un premier épisode de thrombose veineuse (TV) profonde proximale et/ou d'embolie pulmonaire (EP) idiopathique avant 60 ans, *a fortiori* s'il existe des antécédents familiaux, pour éventuellement discuter la durée du traitement anticoagulant.

Tableau 21.2. Circonstances et pathologies pour lesquelles la recherche d'anticorps antiphospholipides est indiquée.

• Thrombose artérielle inexpliquée
• TVP ou EP récidivantes
• Thrombose veineuse de siège atypique : splanchnique, cérébrale, cave supérieure ou inférieure, rénale, etc.
• Lupus systémique
• Fausses couches précoces ≤ 12 semaines d'aménorrhée (au moins 3 pertes fœtales)
• Mort fœtale *in utero* tardive inexpliquée (2e et 3e trimestres de grossesse)
• Éclampsie ou pré-éclampsie, retard de croissance intra-utérin inexpliqué
• Thrombopénie persistante inexpliquée
• Sérologie syphilitique dissociée
• Livedo réticulaire ou racemosa
• Valvulopathie (végétation, épaississement) inexpliquée avant 45 ans
• Chorée non familiale, hémorragie surrénalienne bilatérale inexpliquée, micro-angiopathie thrombotique

- Chez les femmes en âge de procréer que l'accident thromboembolique soit spontané ou provoqué, compte tenu de l'impact potentiel du résultat sur la prise en charge des grossesses ultérieures et le risque thrombotique associé à la prise d'œstroprogestatifs.
- Au décours d'une TV insolite inexpliquée (cérébrale, splanchnique, du membre supérieur).
- Devant toute récidive avant 60 ans de TV proximale ou d'EP, ou de TV distale idiopathique, sans insuffisance veineuse notamment.
- Les examens sont inutiles au décours d'une TV profonde après 60 ans, en cas de TV superficielle, de premier épisode de TV distale ou en cas de thromboses artérielles sauf cas particulier.

2. Quand prescrire les examens ?

- La PC et la PS peuvent être dosées lors d'héparinothérapie. Lors de traitement par AVK, leur activité est diminuée puisqu'elles sont vitamine K dépendantes, et leur normalisation nécessite au moins trois semaines d'arrêt des AVK. Il est préférable de prélever en résiduel d'une prise d'anticoagulant oral direct (dabigatran, rivaroxaban, apixaban). La PS doit être dosée en dehors d'une grossesse, après au moins deux cycles suivant l'arrêt d'un traitement œstroprogestatif, à distance de tout épisode inflammatoire (déficit acquis).
- Les analyses de biologie moléculaire (*F5* Leiden et *F2G20210A*) sont réalisables sans restriction. Elles nécessitent un consentement éclairé signé du patient.

Il importe de savoir aussi que :
- l'activité de l'antithrombine peut être diminuée sous héparine (déficit acquis) ;
- un déficit en inhibiteur ne peut être affirmé qu'après avoir contrôlé sa persistance avec un autre dosage à distance du premier, en dehors de tout épisode aigu thrombotique ;
- en plus de la recherche de ces FHR, un hémogramme (à la recherche d'un syndrome myéloprolifératif) et une recherche d'anticorps antiphospholipides sont indispensables.

CHAPITRE

22

Item 326 – UE 10 Prescription et surveillance d'un traitement antithrombotique

I. Héparines
II. Antivitamine K
III. Anticoagulants oraux directs

Objectifs pédagogiques

- Prescrire et surveiller un traitement antithrombotique à titre préventif et curatif, à court et à long terme (connaître les posologies).

L'arsenal thérapeutique dont nous disposons aujourd'hui pour prévenir ou traiter les thromboses repose sur trois classes d'anticoagulants : les héparines et molécules apparentées qui ont une action quasi immédiate, mais ne sont disponibles que sous forme injectable, les antivitamine K qui ont une action retardée et sont administrables *per os* et les anticoagulants oraux directs (AOD) qui sont des inhibiteurs réversibles directs de la thrombine ou du Xa, administrables *per os* et qui ne nécessitent aucune surveillance biologique.

I. Héparines

Les héparines sont des polysaccharides sulfatés de taille variable qui exercent leur activité anticoagulante de façon indirecte en se liant à l'antithrombine par l'intermédiaire d'une séquence spécifique pentasaccharidique. La liaison entre cette séquence pentasaccharidique et l'antithrombine induit un changement de conformation de l'antithrombine et accélère l'inactivation des enzymes de la coagulation. Si les chaînes d'héparine ont une longueur importante (au-delà de 18 monosaccharides), la thrombine et le FXa sont inactivés de façon équivalente, alors que lorsque la longueur des chaînes est plus courte, le FXa sera principalement inactivé.

Ainsi, les formes utilisables en thérapeutique sont les suivantes :

- les héparines non fractionnées (HNF), d'origine porcine, exerçant leur action anticoagulante par leur activité anti-Xa et anti-IIa ;
- les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), obtenues par dépolymérisation chimique ou enzymatique des HNF, plus homogènes en masse moléculaire, constituées essentiellement de chaînes courtes, ce qui leur confère une activité anti-Xa prédominante ;
- le pentasaccharide (fondaparinux, Arixtra®), obtenu par synthèse, à activité exclusivement anti-Xa.

A. Pharmacocinétique et mode d'administration

La comparaison des propriétés pharmacocinétiques des différentes héparines est importante et permet de comprendre les limites d'utilisation et la surveillance biologique éventuellement nécessaire (tableau 22.1).

B. Surveillance biologique

1. Surveillance de l'efficacité biologique du traitement par HNF et HBPM

Compte tenu de la grande variabilité de réponse individuelle aux HNF, un traitement par HNF à doses curatives doit être surveillé quotidiennement par la mesure de l'héparinémie (activité anti-Xa, cible : 0,3 à 0,7 UI/ml) ou à défaut par le TCA (cible habituellement entre 2 à 3 fois le temps du témoin, normes ajustées par chaque laboratoire) l'héparinémie est préférée au TCA. En particulier, un déficit en facteur XII ou la présence d'un anticoagulant circulant de type antiprothrombinase rend indispensable la surveillance par la mesure de l'héparinémie ; le monitoring par le TCA n'est également pas recommandé en cardiologie, réanimation et chirurgie vasculaire.

Cette mesure doit être effectuée au minimum quatre heures après l'instauration du traitement ou le changement de dose puis à n'importe quel moment en cas de perfusion IV continue, mais doit être effectuée à la moitié du temps qui sépare deux injections en cas de traitement par voie sous-cutanée.

Compte tenu de la faible variabilité interindividuelle (hors poids corporels extrêmes et sous réserve d'une fonction rénale normale), un traitement par HBPM ne nécessite aucune surveillance de son efficacité. Les cas particuliers nécessitant la surveillance biologique d'un traitement curatif par HBPM sont les suivants :

- poids extrême (obèse ou < 50 kg) ;
- insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 60 ml/min) ; les HBPM sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale sévère ;
- risque hémorragique ou survenue d'une manifestation hémorragique ;

Le prélèvement sanguin pour dosage de l'héparinémie doit être réalisé quatre heures après la troisième injection s'il s'agit d'un traitement curatif par HBPM administré deux fois par jour et au moins après la deuxième injection si l'HBPM est administrée une fois par jour. La valeur attendue dépend de l'HBPM injectée.

2. Surveillance de la numération plaquettaire

Lors d'un traitement par HNF, la surveillance du taux de plaquettes est indispensable afin de dépister une thrombopénie induite par l'héparine, complication thromboembolique rare (0,5 à 1 % des cas) mais grave nécessitant l'arrêt immédiat de l'héparine ou de l'HBPM et le relais par un autre anticoagulant à action rapide, tel que le danaparoïde de sodium (Orgaran®).

Tableau 22.1. Mode d'administration et propriétés pharmacocinétiques des héparines.

	HNF	HBPM	Fondaparinux
Voie d'administration	Sous-cutanée ou IV	Sous-cutanée	Sous-cutanée
Biodisponibilité	très variable d'un patient à l'autre	90 %	100 %
Élimination	Cellule endothéliale et rénale	Rénale	Rénale
Demi-vie (SC) Demi-vie (IV)	4 heures 60 à 120 min	3–6 heures	17–21 heures

Pour les traitements par HBPM cette surveillance des plaquettes est indispensable dans un contexte traumatologique, de chirurgie orthopédique, de prise préalable d'HNF. En cas de traitement préventif par HBPM dans un contexte médical ou lors d'une grossesse la surveillance n'est pas utile.

Pour la surveillance des plaquettes il faut réaliser une numération plaquettaire :

- avant le traitement (afin de déterminer le taux de plaquettes de base);
- puis deux fois par semaine pendant les trois premières semaines et une fois par semaine si le traitement est prolongé.

3. Surveillance biologique du fondaparinux

Le fondaparinux ne nécessite aucune surveillance de son efficacité ni de la numération plaquettaire.

Contre-indications aux héparines

- Contre-indications pour HNF, HBPM et fondaparinux :
  - hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients;
  - saignement évolutif cliniquement actif;
  - endocardite aiguë bactérienne;
  - anesthésie péridurale ou rachianesthésie.
- Contre-indications communes aux HBPM et HNF :
  - antécédent de thrombopénie induite par l'HNF ou les HBPM;
  - hémorragie intracérébrale;
  - contre-indications spécifiques aux HBPM : clairance de la créatinine < 30 ml/min.
- Contre-indications spécifiques au fondaparinux :
  - insuffisance rénale sévère avec clairance de la créatinine < 30 ml/min;
  - très grande prudence si clairance de la créatinine < 50 ml/min;
  - femme enceinte et allaitement à moins d'une nécessité absolue.

C. Prescrire et surveiller un traitement héparinique à visée prophylactique antithrombotique chez un sujet à risque

Il est recommandé de lire attentivement le dictionnaire *Vidal* : chaque héparine est un produit original et il existe aujourd'hui cinq HBPM disponibles dans cette indication ainsi que le fondaparinux. (tableau 22.2).

1. Traitement préventif des TVP en milieu médical

En prévention de TVP en cas d'affection médicale aiguë (insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire, etc.), on peut utiliser l'HNF, les HBPM ou le fondaparinux. Parmi les HBPM, l'enoxaparine (Lovenox®) et la dalteparine (Fragmine®) ont l'AMM dans cette indication. Le fondaparinux (2,5 mg) est également autorisé dans cette indication.

Les indications de l'AMM concernent les patients de plus de 40 ans, hospitalisés pour une durée de plus de trois jours en raison d'une décompensation cardiaque ou respiratoire aiguë, d'une infection sévère, d'une affection rhumatologique inflammatoire aiguë, d'une affection inflammatoire intestinale, quand elles sont associées à un facteur de risque thromboembolique veineux (par exemple, âge supérieur à 75 ans, cancer, antécédent thromboembolique veineux, traitement hormonal, insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique, syndrome myéloprolifératif).

Les HBPM et le fondaparinux sont préférés à l'HNF en raison :

- d'une plus grande facilité d'emploi (une injection par jour);
- d'une réduction du risque hémorragique;
- d'une réduction du risque de thrombopénie induite par l'héparine (sous HBPM et surtout sous fondaparinux).

Tableau 22.2. Utilisation de l'enoxaparine (exemple d'HBPM) et du fondaparinux en traitement préventif en milieu médical et chirurgical.

		Enoxaparine	**Fondaparinux**
		1 injection/j	1 injection/j
Médecine		4 000 UI/0,4 ml SC/j 7–14 jours	2,5 mg/0,5 ml SC/j 7–14 jours
Chirurgie	Risque thrombotique modéré	2 000 UI/0,2 ml SC/j	2,5 mg/0,5 ml SC/j
	Durée de traitement	Débuté 2 heures avant l'intervention 10 jours	Débuté 6 heures après l'intervention 10 jours
	Risque thrombotique élevé	4 000 UI/0,4 ml SC/j	2,5 mg/0,5 ml SC/j
	Durée de traitement	Débuté 12 heures avant l'intervention Prothèse totale de genou : 10 à 15 jours Prothèse totale de hanche, fracture de hanche : 4 à 6 semaines jusqu'à déambulation complète	Débuté 6 heures après l'intervention Prothèse totale de genou : 5 à 9 jours Prothèse totale de hanche, fracture de hanche : 35 jours
Surveillance biologique	De l'anticoagulation	Aucune	Aucune
	De la numération plaquettaire	– Obligatoire en chirurgie – Inutile en prévention médicale – Recommandée suivants les cas dans les autres situations	Aucune

La durée de prescription recommandée est de sept à quatorze jours.

Une prophylaxie par compression veineuse élastique est également préconisée en association au traitement anticoagulant.

À titre d'exemple, l'enoxaparine est administré à la dose de 4000 UI anti-Xa/0,4 ml en une injection par voie sous-cutanée par jour, et le fondaparinux à la dose de 2,5 mg par jour en sous-cutanée.

Si un traitement par HNF est nécessaire en raison de contre-indications aux traitements par HBPM ou fondaparinux, l'héparine calcique (Calciparine®) est administrée par voie sous-cutanée à la dose de 5000 UI toutes les douze heures.

La seule surveillance biologique indispensable pour l'HNF est celle de la numération plaquettaire deux fois par semaine pendant les trois premières semaines et une fois par semaine si le traitement est prolongé, afin de dépister une éventuelle thrombopénie induite par l'héparine. Aucune surveillance de la numération plaquettaire n'est nécessaire pour le fondaparinux. Elle n'est pas recommandée pour les HBPM en milieu médical.

2. En milieu chirurgical

En pathologie chirurgicale, l'HNF est abandonnée (sauf insuffisance rénale sévère, risque d'hémorragie important car la demi-vie de l'HNF est plus courte et elle a un antidote, la protamine qui ne neutralise que partiellement les HBPM) au profit des HBPM qui sont d'une utilisation plus commode, voire du fondaparinux en chirurgie orthopédique.

Il est indispensable de tenir compte du niveau de risque : faible (pas de prophylaxie), modéré ou élevé qui dépend du risque individuel (existence d'une obésité, d'une thrombophilie, d'antécédents de thromboses) et du type de chirurgie (chirurgie carcinologique ou orthopédique à risque thrombotique élevé).

Si le risque est modéré, l'HBPM est administrée par voie sous-cutanée une fois par jour à la dose de 2000 à 3000 UI anti-Xa par jour en débutant deux heures avant l'intervention pour une durée totale de huit à dix jours, c'est-à-dire tant que dure le risque thrombogène. Les dosages

diffèrent selon les HBPM. On utilisera ainsi par exemple enoxaparine 2 000 UI par jour (Lovenox® 20 mg), dalteparine 2 500 UI par jour (Fragmine® 2 500), tinzaparine 2 500 UI par jour (Innohep® 2 500), nadroparine 2 850 UI par jour (Fraxiparine® 0,3 ml). Le fondaparinux peut être utilisé dans la prévention thromboembolique lors de la chirurgie abdominale à la dose de 2,5 mg par jour débuté six heures après l'intervention en l'absence de saignement actif.

Si le risque est élevé, essentiellement en cas de chirurgie du genou ou de la hanche, les HBPM sont utilisées à 4 000 à 5 000 UI par jour. Pour chaque HBPM existe ainsi un conditionnement « faible risque » (2 000 à 3 000 UI) et « haut risque » (4 000 à 5 000 UI). Par exemple, l'enoxaparine en chirurgie orthopédique est administrée en sous-cutané une fois par jour à la dose de 4 000 UI anti-Xa/0,4 ml par jour en débutant douze heures avant l'intervention pour une durée totale de huit à dix jours. Dans certains cas (chirurgie de la hanche), le traitement peut être prolongé jusqu'à cinq semaines après l'intervention, en pratique jusqu'à déambulation complète du patient.

Le fondaparinux peut être utilisé dans la prévention thromboembolique lors de la chirurgie orthopédique à la dose de 2,5 mg par jour débuté six heures après l'intervention en l'absence de saignement actif et poursuivie cinq à six semaines en cas de chirurgie de la hanche.

D. Prescrire et surveiller un traitement héparinique d'une thrombose constituée

On a le choix entre une héparine standard, une HBPM, ou le fondaparinux Les HBPM et le fondaparinux sont préférés à l'HNF en raison :

- d'une plus grande facilité d'emploi (une à deux injections par jour selon le médicament choisi, absence de surveillance plaquettaire systématique pour le fondaparinux) ;
- d'une réduction du risque de thrombopénie induite par l'héparine (sous HBPM et surtout sous fondaparinux).

1. Traitement par HBPM

L'HBPM peut être administrée en une ou deux injections sous-cutanées par jour suivant les héparines utilisées. Si le médicament est administré en deux injections par jour, la dose est comprise entre 80 et 100 UI/kg par injection (voir les RCP de chaque produit : la dose dépendant de l'HBPM). Si le médicament est administré en une injection par jour, la dose est de 160 à 175 UI/kg par injection (voir les RCP pour les recommandations spécifiques à chaque HBPM). Il n'est pas proposé de surveillance biologique spécifique pour évaluer l'effet anticoagulant/antithrombotique sauf chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal modéré, l'enfant ou lors de la grossesse ou en cas de risque hémorragique particulier. L'héparinémie est alors mesurée sur un prélèvement sanguin effectué trois à cinq heures après l'injection : les valeurs attendues varient selon chaque HBPM et le type de traitement (une ou deux fois par jour) ; consulter les RCP de chaque médicament pour connaître les héparinémies cibles pour chaque HBPM. Par exemple, l'enoxaparine est administrée deux fois par jour à raison de 100 UI/kg deux fois par jour et la tinzaparine 175 UI/kg une fois par jour. Bien entendu, les niveaux d'activité anti-Xa obtenus à la quatrième heure par exemple, seront nécessairement très différents selon qu'on a opté pour le premier ou pour le second schéma (activité anti-Xa quatre heures après enoxaparine : $1,2 \pm 0,17$ U/ml ; après tinzaparine : $0,87 \pm 0,15$ U/ml).

La numération des plaquettes deux fois par semaine (dépistage des thrombopénies héparino-induites) pendant vingt et un jours puis une fois par semaine si le traitement est prolongé, n'est pas obligatoire.

Les HBPM sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance créatinine < 30 ml/min). Utiliser de l'héparine standard dans ce cas.

2. Traitement par fondaparinux

En l'absence de contre-indication, le fondaparinux pourra être prescrit et administré à la dose de 7,5 mg par jour, en sous-cutanée, sans surveillance biologique. Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale.

Si le poids du patient est inférieur à 50 kg, la dose est de 5 mg par jour ; elle est de 10 mg par jour si le poids est supérieur à 100 kg.

3. Traitement par HNF

Le traitement par HNF est recommandé chez les patients insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et pour les patients instables ou susceptibles de bénéficier d'une intervention nécessitant un arrêt temporaire du traitement anticoagulant.

L'HNF peut être administrée en perfusion continue ou par voie sous-cutanée. Dans les deux cas, la dose administrée est de 400 à 800 UI/kg/24 heures La dose probatoire est uniquement adaptée au poids du patient : elle est généralement de 500 UI/kg/24 heures ; cette posologie est systématiquement à ajuster selon les résultats de l'héparinémie, pratiquée quatre à six heures après le début de la perfusion ou à mi-chemin entre deux injections sous-cutanées, ou éventuellement du TCA. L'héparinémie doit être comprise entre 0,3 et 0,7 UI/ml. Le TCA doit être maintenu entre 2 et 3 fois la valeur du témoin selon les normes du laboratoire. Si l'héparine est administrée en perfusion IV continue, il est recommandé d'administrer un bolus IV de 50 à 70 UI/kg avant de débuter la perfusion pour atteindre plus rapidement le niveau d'anticoagulation optimal. Il est recommandé de contrôler l'héparinémie ou le TCA tous les jours.

Il est également nécessaire de surveiller la numération des plaquettes deux fois par semaine (dépistage des thrombopénies induites par l'héparine) pendant vingt et un jours puis une fois par semaine si le traitement est prolongé.

Sauf contre-indication, les AVK sont introduits entre le premier et le troisième jour après le début du traitement par l'héparine, de sorte que la durée totale d'héparinothérapie n'excède pas huit à dix jours (évitant ainsi la survenue de thrombopénie induite par l'héparine).

II. Antivitamine K

Les antivitamine K (AVK) sont utilisés dans le traitement de la MTEV (TVP et EP) en relais de l'héparine et dans la prévention d'embolies systémiques. Les AVK sont des molécules difficiles à utiliser pour les raisons suivantes :

- la fenêtre thérapeutique est étroite ;
- il existe une grande variabilité de réponse individuelle en raison de facteurs génétiques et environnementaux ;
- il existe de nombreuses interférences médicamenteuses et alimentaires ;
- les méthodes de contrôles biologiques sont difficiles à standardiser ;
- le maintien dans la zone d'équilibre nécessite une bonne coopération entre le patient et le médecin et une bonne compréhension du traitement par le patient.

A. Mécanisme d'action

Les AVK interfèrent avec le cycle de la vitamine K au niveau hépatique et empêchent la transformation en formes biologiquement actives de quatre facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX et X) réduisant ainsi l'activité coagulante de ces protéines et de deux inhibiteurs physiologiques (protéine C et protéine S).

B. Formes pharmaceutiques

Sont disponibles en France deux familles d'AVK :

- les coumariniques : acénocoumarol (Sintrom®) et warfarine (Coumadine®) (l'ANSN demande depuis 2017 de les prescrire en première intention).
- les dérivés de l'indanedione : fluindione (Previscan®) ;

Ces différentes molécules ont des délais et des durées d'action différentes (tableau 22.3).

C. Pharmacocinétique et pharmacodynamie

Les AVK sont absorbés par voie digestive. Dans le plasma, ils sont fortement liés à l'albumine (90 à 99 %). Seule la forme libre est active et métabolisée par le foie.

Son élimination est urinaire sous formes de métabolites inactifs.

La demi-vie des AVK est présentée dans le tableau 22.3.

Le délai d'action dépend de la demi-vie des facteurs inhibés et varie entre six heures (facteur VII et protéine C) et deux ou trois jours (facteurs X et II). Ainsi, l'équilibre d'un traitement par AVK est atteint au bout de huit jours en moyenne.

D. Surveillance biologique d'un traitement par AVK (tableau 22.4)

La surveillance biologique se fait sur l'*International Normalized Ratio* : INR = (Temps de Quick du malade/Temps de Quick du témoin)^{ISI} avec ISI : index de sensibilité internationale défini par le fabricant de thromboplastine, réactif permettant de réaliser le temps de Quick.

La surveillance par l'INR permet de comparer les résultats entre différents laboratoires qui utilisent des automates et des réactifs différents.

Tableau 22.3. Principales caractéristiques des AVK utilisés en France.

Durée d'action	DCI	Nom commercial	Demi-vie	Délai d'action	Dose par comprimé	Posologie moyenne
Courte	Acénocoumarol	Sintrom®	8 heures	18–24 heures	4 mg	4–8 mg/j
		Minisintrom®			1 mg	
Moyenne	Fluindione	Previscan®	31 heures	24–48 heures	20 mg	20–40 mg/j
Longue	Warfarine	Coumadine®	35–45 heures	36 heures	2 ou 5 mg	4–10 mg/j

Tableau 22.4. Valeurs des INR cibles selon les indications.

	INR cible
Thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire	2 à 3
Fibrillation auriculaire avec facteurs de risque thromboembolique	2 à 3
Infarctus du myocarde compliqué d'un thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère ou dyskinésie emboligène	2 à 3
Valvulopathie mitrale	3 à 4,5
Prothèse valvulaire mécanique*	2,5 à 4,5*

*L'INR cible varie en fonction du type de valve et de sa position (mitrale ou aortique).

E. Interactions alimentaires, médicamenteuses et génétiques

Pour une même dose d'AVK, l'effet anticoagulant augmente si l'apport en vitamine K diminue : diète, trouble du transit intestinal, ictère par rétention, trouble de l'absorption de la vitamine K, traitement antibiotique oral (modification de la flore intestinale, source de synthèse de vitamine K endogène). Inversement, certains médicaments (barbituriques, par exemple) diminuent l'effet des AVK.

Les légumes verts sont riches en vitamine K (salade, épinards, choux-fleurs et brocolis). Informer le malade pour qu'il ait un régime alimentaire équilibré et régulier, mais les restrictions (aliments interdits) sont inutiles.

De nombreux médicaments potentialisent ou inhibent l'effet anticoagulant des AVK. En cas de doute, consulter impérativement les résumés des caractéristiques de produits (RCP) des médicaments utilisés. En pratique, chez un malade traité par AVK, toute introduction ou arrêt d'un nouveau médicament doit conduire à un contrôle de l'INR quarante-huit à soixante-douze heures après.

Il existe des facteurs génétiques de résistance ou de sensibilité aux AVK.

Contre-indications absolues aux AVK

- Hypersensibilité connue au médicament ou à sa famille.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Allaitement (indanediones).
- Grossesse : risque tératogène entre 6 SA et 9 SA et risque hémorragique à partir de 36 SA ; donc autorisé uniquement au deuxième trimestre de grossesse si l'héparine est impossible.
- Association avec :
  - acide acétylsalicylique > 3 g par jour ;
  - miconazole ;
  - millepertuis (plante utilisée en phytothérapie) ;
  - phénylbutazone.

F. Prescrire et surveiller un traitement par antivitamine K

Le traitement par AVK est utile mais potentiellement dangereux : environ 0,5 % de décès par hémorragie et 3 % d'hémorragie grave pour 100 patients par année. Il faut donc toujours évaluer le rapport bénéfice/risque.

La prescription d'un traitement par AVK nécessite une information et une éducation du patient. L'indiscipline, le manque de compréhension, certains handicaps mentaux sont des contre-indications au traitement.

Il est habituellement proposé d'utiliser un AVK à demi-vie longue pour une meilleure stabilité de l'efficacité.

La dose moyenne d'équilibre varie selon les patients. Il est recommandé de commencer le traitement avec une dose de 20 mg pour le Préviscan® (1 cp.), de 5 mg pour la Coumadine® (cp. à 2 mg et à 5 mg) et 4 mg pour le Sintrom® (cp. à 4 mg et à 1 mg). Cette dose s'administre en une prise, le soir de préférence. Le premier contrôle de l'INR est effectué deux à trois jours après la première prise. Il permet surtout de dépister une hypersensibilité ; la zone thérapeutique ne doit pas être atteinte lors de ce premier contrôle Il faut ensuite augmenter ou diminuer la dose par 25 % selon le médicament et vérifier l'INR trois à cinq jours après chaque modification de dose.

Trouver la dose moyenne d'équilibre demande au minimum une semaine et parfois beaucoup plus. Pendant cette période, les contrôles d'INR ont lieu tous les deux jours. Quand la dose d'équilibre est trouvée (2 INR consécutifs dans la cible, en général entre 2 et 3) les contrôles

sont espacés, tous les quinze jours puis au moins une fois par mois. Dans certains cas, il peut être nécessaire d'alterner deux doses différentes un jour sur deux, par exemple 1 cp. de Préviscan® un jour et 1 cp. et demi le jour suivant.

Le risque hémorragique augmente de façon exponentielle avec l'augmentation de l'INR, qui ne doit pas dépasser 5.

Il est nécessaire de donner au patient un carnet de surveillance de traitement par AVK, dans lequel il note la dose d'AVK prescrite et les résultats d'INR. Par ailleurs, une éducation appropriée du patient est nécessaire et fournit les explications indispensables : la notion d'une interdiction de toute injection intramusculaire et de toute prise médicamenteuse sans avis médical, le conseil d'un régime alimentaire équilibré et régulier.

La durée du traitement est classiquement d'au moins trois mois en cas de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire.

Savoir prescrire le relais héparine-antivitamine K

- Au cours du traitement d'une maladie thromboembolique, compte tenu de leur délai d'action, les AVK sont prescrits en relais d'une héparinothérapie initiale. En l'absence de contre-indication, ils sont introduits en même temps que l'héparinothérapie ou un à trois jours après son début.
- Commencer le traitement comme indiqué ci-dessus, sans modifier la dose d'héparine administrée. Effectuer le premier contrôle de l'INR quarante-huit à soixante-douze heures après l'introduction de l'AVK pour détecter une éventuelle hypersensibilité aux AVK. L'INR cible ne doit pas être atteint lors de ce premier contrôle. Si c'est le cas, il y a risque de surdosage à l'équilibre.
- Modifier si besoin la dose d'AVK par 25 % de la dose journalière et contrôler l'INR trois à cinq jours plus tard.
- L'INR doit être dans la fourchette désirée (2 à 3 ou 3 à 4,5 selon l'indication : *cf.* tableau 22.4) sur deux contrôles consécutifs avant d'arrêter le traitement héparinique qui doit être, jusque-là, poursuivi à dose inchangée.
- Équilibrer un traitement AVK demande huit jours au minimum. Après cette phase d'équilibration, les contrôles seront espacés toutes les semaines puis tous les quinze jours puis tous les mois. Il ne faut pas hésiter, même en phase d'équilibre, à proposer un INR dès lors qu'une situation de déséquilibre aura été anticipée, notamment chez le sujet très âgé ou en cas de prescription de médicaments interférant avec les AVK.

III. Anticoagulants oraux directs

Les anticoagulants oraux directs (ou AOD, pour anticoagulants oraux directs) sont des inhibiteurs synthétiques, spécifiques et réversibles d'un facteur de la coagulation. Les molécules actuellement commercialisées en France sont : le dabigatran (Pradaxa®), qui inhibe le facteur IIa (thrombine), le rivaroxaban (Xarelto®) et l'apixaban (Eliquis®), qui inhibent le facteur Xa.

A. Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques des AOD permettent de comprendre leurs limites d'utilisation et les interactions médicamenteuses possibles (tableau 22.5).

B. Indications

Le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban sont utilisés en prévention primaire des événements thromboemboliques veineux au décours des prothèses totales de hanche (PTH) ou de genou (PTG) programmées. Le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban sont utilisés dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients présentant une fibrillation atriale non valvulaire avec facteurs de risque. Le rivaroxaban et l'apixaban sont administrés dans le traitement des TVP et EP sans état de choc et la prévention de leurs récidives.

Tableau 22.5. Caractéristiques pharmacologiques des AOD.

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Cible	IIa	Xa	Xa
Prodrogue	Dabigatran étexilate	Non	Non
Biodisponibilité	7 %	> 80 %	50 %
Concentration maximale	2 heures	2–4 heures	3–4 heures
Demi-vie	12–17 heures	7–11 heures	12–15 heures
Métabolisme	Substrat de PgP	CYP3A4, substrat de PgP	CYP3A4, substrat de PgP
Élimination – Rénale	80 %	70 % (35 % sous forme active)	25 %
Interactions médicamenteuses	Inhibiteurs et inducteurs de PgP Contre-indication : kétoconazole, inhibiteurs protéase du VIH Dronédarone, Cyclosporine	Inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4 et de PgP	Inhibiteurs et inducteurs de CYP3A4 et de la PgP
Potentialisation du risque hémorragique	Aspirine, Anticoagulants, AINS		

C. Posologie d'administration

Les doses et le nombre de prises par jour varient selon l'AOD et en fonction de l'indication et du risque hémorragique associé et/ou des médicaments associés (tableau 22.6). Par exemple, en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine, calculée selon la formule de Cockroft-Gault, entre 30 et 50 ml/min), les posologies du dabigatran sont diminuées : 110 mg deux fois par jour dans la prévention des AVC, 150 mg (soit deux gélules à 75 mg) en une prise par jour dans la prévention des TVP post-PTH et post-PTG.

Contre-indications aux AOD

- Saignements, troubles de l'hémostase, lésion susceptible de saigner (ulcère, etc.).
- Atteinte hépatique (*Child Pugh* B ou C) et/ou risque hémorragique.
- Grossesse, allaitement.
- Interactions médicamenteuses.
- Insuffisance rénale, clairance de la créatinine < 30 ml/min ; sauf pour l'apixaban : possible avec prudence si clearance entre 15 ml et 30 ml /min et pour le rivaroxaban si clearance entre 20 et 30 ml/min en adaptant les doses (mais en pratique on déconseille les AOD si clearance créatinine < 30 ml/min)

Tableau 22.6. Posologie des AOD.

	Dabigatran		Rivaroxaban			Apixaban	
Dosage	110 mg	150 mg	10 mg	15 mg	20 mg	2,5 mg	5 mg
Prévention AVC dans fibrillation atriale non valvulaire (FANV)		150 mg × 2/j			20 mg en 1 prise/j		10 mg en 2 prises/j
Prévention des TVP post-PTH/PTG	2 × 110 mg en 1 prise/j		10 mg en 1 prise/j			5 mg en 2 prises/j	
Traitement curatif des TVP	AMM mais pas de prix fixé en mai 2017		De J1 à J21 : 30 mg en 2 prises/j À partir de J22 : 20 mg en 1 prise/j			20 mg en 2 prises/jour pendant 7 jours puis 10 mg en 2 prises/jour	

PTH, prothèse totale de hanche ; PTG, prothèse totale de genou.

D. Surveillance biologique

Aucune surveillance biologique n'est nécessaire de façon systématique. En raison de leur mécanisme d'action, les AOD peuvent interférer avec de nombreux tests de la coagulation, et ce de façon très variable, les rendant ininterprétables.

En cas d'intervention chirurgicale urgente et/ou d'hémorragie, un dosage de la concentration des AOD est possible par des tests spécifiques. Seul le dabigatran a un antidote (l'Idarucizumab) à utiliser si on ne peut pas retarder l'intervention ou si l'hémorragie présente un risque vital. Dans ces situations, on utilisera pour les AOD anti-FXa (Apixaban, Rivaroxaban) les CCP (concentrés de complexe prothrombinique) : FII, FVII, FIX, FX ou le FEIBA (concentrés de ces mêmes facteurs qui sont activés).

Points clés

- La fonction rénale est le premier paramètre à évaluer avant le choix de la molécule anticoagulante. Les sujets très âgés sont à considérer, jusqu'à preuve du contraire, comme ayant potentiellement une fonction rénale limite, par rapport au sujet jeune.
- En cas d'insuffisance rénale sévère, les HBPM sont contre-indiquées de façon absolue en curatif et déconseillées en préventif; le fondaparinux est toujours contre-indiqué. Les AOD sont contre-indiqués. L'héparine non fractionnée avec relais AVK sera utilisée. Surveiller alors le traitement au moins quotidiennement par héparinémie (ou TCA).
- Dans le cadre d'un traitement préventif de TVP : utiliser les HBPM en l'absence d'insuffisance rénale sévère; le fondaparinux 2,5 mg par jour est utilisé si la clairance de la créatinine est supérieure à 50 ml/min. Aucune surveillance biologique cherchant à évaluer l'efficacité antithrombotique du médicament n'est nécessaire. En cas d'insuffisance rénale sévère : traitement par calciparine (5 000 UI deux fois par jour).
- Dans le cadre d'un traitement curatif de TVP : utiliser soit : rivaroxaban ou apixaban d'emblée sans surveillance biologique et avec changement de posologie à 7 jours (apixaban) ou 21 jours (rivaroxaban) en l'absence d'insuffisance rénale,
- soit HBPM ou fondaparinux en l'absence d'insuffisance rénale (si contre-indication : utiliser l'HNF). Aucune surveillance biologique de l'efficacité n'est nécessaire, sauf cas particuliers. Surveillance de la numération plaquettaire, obligatoire si HNF, possible si HBPM, inutile si Fondaparinux. Relais par AVK le plus tôt possible. Surveiller l'INR quarante-huit à soixante-douze heures après la première prise. Poursuivre le traitement par HNF, HBPM ou fondaparinux à la même dose jusqu'à 2 INR consécutifs dans la zone thérapeutique. Surveiller l'INR deux fois par semaine lors de l'instauration du traitement AVK puis une fois par semaine puis tous les quinze jours puis une fois par mois En cas de modification de la dose d'un traitement associé, d'arrêt d'un médicament associé, d'introduction d'un nouveau médicament ou en cas de pathologie intercurrente : vérifier rapidement l'INR.


This page intentionally left blank

CHAPITRE

23

Item 326 – UE 10 Accidents des anticoagulants

I. Syndrome hémorragique sous anticoagulant
II. Autres complications des héparines

Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer un accident des anticoagulants.
- Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.

Les traitements anticoagulants permettent de prévenir les événements thromboemboliques, dans de nombreuses situations. En France, l'ANSM a évalué à 3,12 millions le nombre de patients ayant reçu un traitement anticoagulant en 2013. L'exposition aux anticoagulants augmente avec l'âge et 13,7 % des sujets de 65 ans et plus, ont été exposés au moins une fois à un anticoagulant en 2013. Les anticoagulants, notamment les antivitamines K (AVK) se placent au premier rang des médicaments iatrogènes, par accidents hémorragiques graves (31 % des évènements hémorragiques indésirables graves liés aux anticoagulants). En 2007, une enquête a montré que les AVK correspondaient à la plus forte incidence d'hospitalisation pour effets indésirables, soit 12,3 %. On estime à environ 5000 le nombre d'accidents mortels liés aux hémorragies sous AVK par an. Les hémorragies les plus redoutées sont les hémorragies intracrâniennes, fréquemment fatales ou associées à de lourds handicaps. Depuis 2008, des anticoagulants oraux directs (AOD), actifs per os, et ciblant soit le facteur Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban), soit la thrombine (IIa) (dabigatran), sont disponibles dans certaines indications, dont les plus fréquentes sont la prévention des évènements thrombo-emboliques associés à la fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire et le traitement curatif des thromboses veineuses profondes. Les différentes études ont montré une incidence des évènements hémorragiques globalement comparable à celle de la warfarine. Cependant, le risque d'hémorragies intracrâniennes et d'hémorragies fatales est moins élevé pour les 4 AOD que pour la warfarine. En revanche, le risque d'hémorragies gastro-intestinales est plus élevé pour dabigatran, le rivaroxaban et l'edoxaban que pour la warfarine uniquement dans la FA.

Les événements hémorragiques ne sont pas l'apanage des anticoagulants oraux (AVK, AOD), puisqu'on les observe avec les anticoagulants administrés par voie injectable : héparines non fractionnées (HNF), héparines de bas poids moléculaire (HBPM), pentasaccharide sodique, danaparoïde sodique, bivalirudine etc.

La prévention des accidents des anticoagulants rend indispensable le respect des recommandations en vigueur et des guides de bon usage. La prise en charge de l'hémorragie doit être adaptée à chaque type d'anticoagulant. De même, toute suspicion de TIH doit être prise en charge sans délais selon les recommandations en vigueur.

I. Syndrome hémorragique sous anticoagulant

A. Diagnostiquer un accident des anticoagulants

L'urgence est de reconnaître la sévérité de l'hémorragie.

La sévérité de l'hémorragie se définit par l'un des critères suivants :

- l'abondance du saignement, appréciée notamment sur le retentissement hémodynamique (examen clinique, prise de pression artérielle) et l'hématocrite ; le patient présente une instabilité hémodynamique si la pression artérielle systolique (PAS) est < 90 mm Hg ou diminuée de 40 mm Hg par rapport à la PAS habituelle, ou si la PAM est < 65 mm Hg, ou devant tout signe de choc ;
- sa localisation, pouvant engager un pronostic vital (système nerveux central, hémopéritoine) ou fonctionnel (œil, syndrome des loges) ;
- une hémorragie non contrôlable par des moyens usuels ;
- la nécessité d'une transfusion de concentrés érythrocytaires ;
- la nécessité d'un geste hémostatique urgent.

B. Conduite à tenir en cas de surdosage aux AVK

La prise en charge d'un surdosage devra tenir compte de l'indication – en particulier en cas de valve mécanique pour laquelle une correction totale de l'INR est redoutée – et des caractéristiques propres au malade (âge, risque hémorragique, etc.). Deux situations sont à distinguer : 1- l'INR est élevé mais le patient ne saigne pas : le surdosage peut être défini comme « asymptomatique », après une évaluation clinique rigoureuse ; 2- le patient présente une hémorragie sévère, ou potentiellement sévère, ou à un risque majeur (traumatisme crânien, pathologie associée, geste invasif récent).

Les recommandations en vigueur (ANSM 2014) définissent précisément la conduite à tenir face à ces 2 types de situations.

1. Mesures correctrices en cas de surdosage asymptomatique

Les mesures correctrices recommandées aujourd'hui (www.has-santé.fr) en cas de surdosage asymptomatique aux AVK sont fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible et sont résumées dans le tableau 23.1.

Dans tous les cas :

- un contrôle de l'INR doit être réalisé le lendemain ;
- en cas de persistance d'un INR au-dessus de la zone thérapeutique (trop élevé), les attitudes précédemment décrites seront reconduites ;
- la cause du surdosage, si elle est identifiée, sera prise en compte : poursuite du médicament en adaptant la posologie, changement d'AVK ou mise en route d'un AOD, selon l'indication et la situation.

2. En présence d'une hémorragie grave

La présence d'une hémorragie grave, ou potentiellement grave (traumatisme crânien), définie selon les critères précédemment cités, nécessite une prise en charge hospitalière. Elle doit être considérée comme engageant potentiellement le pronostic vital et nécessite une prise en charge sans délais.

Tableau 23.1. Surdosage aux AVK : conduite à tenir.

	Mesures correctrices	
INR mesuré	INR cible 2,5	INR cible ≥ 3,5
INR < 4	Pas de saut de prise Pas d'apport de vitamine K Diminuer la dose d'AVK	–
4 ≤ INR < 6	Saut d'une prise Pas d'apport de vitamine K	Pas de saut de prise Pas d'apport de vitamine K
6 ≤ INR < 10	Arrêt du traitement 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale	Saut d'une prise Un avis spécialisé est recommandé pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale
INR ≥ 10	Arrêt du traitement 5 mg de vitamine K par voie orale	Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation sont recommandés

La conduite à tenir recommandée inclut les étapes suivantes :

- réalisation d'un geste hémostatique chirurgical, endoscopique ou endovasculaire si nécessaire : à évaluer immédiatement de façon multidisciplinaire (chirurgiens, radiologues) après administration de l'antidote
- restauration d'une hémostase normale dans les plus brefs délais (quelques minutes) : objectif de restaurer un INR inférieur à 1,5 :
  - suspendre toute prise d'AVK,
  - administrer en urgence le ou les antidotes adaptés :
    - **perfusion de CCP** (Concentré de Complexe Prothrombinique), il s'agit de fractions coagulantes extraites du plasma contenant les 4 principaux facteurs vitamine-K-dépendants (II, VII, IX et X) avec de petites quantités d'anticoagulants naturels (protéine C et protéine S). anciennement appelé PPSB (Prothrombine, Proconvertine, facteur Stuart, facteur antihémophilique B), ils peuvent être associés à des complications thrombotiques et sont à utiliser avec précaution. Le médicament se prescrit à la posologie de 25 UI/kg de FIX (soit 1 ml/kg). Il permet la correction immédiate du déficit de coagulation. La correction est courte, du fait de la demi-vie des facteurs administrés,
    - **la vitamine K (10 mg)** *per os* ou en intraveineuse lente (voire en sous-cutanée mais jamais en intramusculaire). L'effet antidote de la vitamine K nécessite un délai (six à douze heures selon le mode d'administration) et il est prolongé ;
  - assurer simultanément le traitement usuel d'une éventuelle hémorragie massive (correction de l'hypovolémie, transfusion de concentrés érythrocytaires si besoin) ;
- réinstauration d'un traitement anticoagulant n'est envisageable que lorsque l'hémorragie est maîtrisée ; les modalités de reprise de l'anticoagulant dépendent du risque thrombotique. Si le risque thrombotique est important, un anticoagulant injectable (HNF, HBPM) sera utilisé avant la reprise d'un anticoagulant oral. Il conviendra de discuter de l'anticoagulant oral le mieux adapté : l'AVK initialement prescrit, un autre AVK ou un AOD. En cas d'administration de vitamine K à dose élevée, il se peut que le patient devienne résistant aux AVK pendant au moins une semaine.

C. Conduite à tenir en cas de saignement sous héparines (HNF, HBPM)

Le risque hémorragique des héparines apparaît essentiellement en secteur hospitalier, après un geste invasif, notamment chirurgical. Le risque est majeur après circulation extracorporelle (CEC) utilisant de fortes doses d'HNF. Des protocoles de réversion par sulfate de protamine sont alors mis en place systématiquement, en fin d'intervention.

Le sulfate de protamine est l'antidote de choix de l'HNF. Le sulfate de protamine neutralise l'activité anti-IIa de l'HNF et raccourcit le TCA ou l'ACT. Il est important d'évaluer la juste concentration de l'HNF au moment de la réversion afin de calculer la dose à prescrire (1 ml neutralise 100 U d'HNF) car un excès de sulfate de protamine peut induire un saignement.

Certains sujets étant au sulfate de protamine, cette information devrait figurer dans le dossier du patient. Le sulfate de protamine peut entraîner une bradycardie et une hypotension.

Le risque hémorragique du traitement par HBPM peut être important en période postopératoire. La neutralisation par le sulfate de protamine est peu adaptée car l'antidote n'a pas d'action anti-Xa. C'est pour cette raison que les HBPM ne sont pas utilisées lors des CEC. En l'absence d'antidote vrai, les mesures préventives doivent donc être privilégiées, en respectant notamment les précautions d'emploi en cas d'insuffisance rénale essentiellement.

Il convient de rappeler que la demi-vie de l'HNF est d'environ une heure et demie lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse, et celle des HBPM par voie sous-cutanée est d'environ quatre heures.

Le fondaparinux, pentasaccharide de synthèse est également potentiellement hémorragipare, mais il ne peut pas être neutralisé par le sulfate de protamine. Aucun antidote spécifique n'est disponible pour ce produit à ce jour.

D. Anticoagulants oraux directs (AOD)

Ces molécules (dabigatran, rivaroxaban, apixaban et edoxaban) d'utilisation plus récente puisque datant de 2008, induisent un risque hémorragique comparable à la warfarine en termes d'incidence, mais différent en termes de localisation des sites hémorragiques (voir plus haut). Aucune surveillance biologique n'est prévue pour encadrer ces traitements.

Divers antidotes sont en cours de développement, mais à ce jour, seul le dabigatran dispose d'un antidote spécifique : l'idarucizumab, un anticorps humanisé le neutralisant de façon spécifique. Il est utilisable en milieu hospitalier, en cas d'hémorragie sévère ou de geste invasif urgent.

Par ailleurs, parmi les AOD, seul le dabigatran peut être éliminé par dialyse, ce qui permet une épuration partielle du médicament ; en pratique, cette procédure, lourde et invasive, est utilisée de façon exceptionnelle.

S'agissant des AOD ciblant le FXa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban), des antidotes sont en cours d'évaluation et ne sont pas disponibles aujourd'hui. Ces molécules ne peuvent pas être éliminées par dialyse.

En l'absence d'antidote spécifique disponible, la perfusion de fractions plasmatiques coagulantes (CPP en 1re intention à des doses plus élevées que celles utilisées dans le surdosage aux AVK (30 à 50 UI/kg) et CCP activés (FEIBA®). en 2e intention si échec du CPP ou en 1re intention si hémorragie intracrânienne ou pronostic vital immédiat.

Ce type de prise en charge doit être codifié de façon multidisciplinaire dans chaque établissement hospitalier et selon les recommandations des sociétés savantes et en tenant compte du risque prothrombotique des CPP activés.

En cas de prise médicamenteuse récente d'AOD, le charbon activé peut inhiber l'absorption du médicament.

II. Autres complications des héparines

A. Thrombopénie induite par l'héparine

La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est la complication la plus sévère de cette classe de médicaments. Elle constitue un des états thrombotiques les plus sévères en pathologie humaine.

Estimée à environ 0,5 à 1 % des traitements par HNF, l'incidence de la TIH est beaucoup plus rare pour les HBPM, et considérée comme nulle pour le pentasaccharide sodique. La physiopathogénie de la TIH est complexe, avec une composante immunologique (apparition d'anticorps) et une répercussion sur l'hémostase (thrombopénie par activation plaquettaire et état thrombotique majeur). Ainsi, le système immunitaire produit des anticorps dirigés contre le complexe héparine-facteur 4 plaquettaire (F4P). LE F4P est une chémokine plaquettaire dotée d'une forte affinité pour les héparines. Les anticorps anti-héparine-PF4, de classe IgG, ont la capacité de se lier aux plaquettes et de les activer fortement, induisant l'agrégation et la production de microparticules, riches en phospholipides et très procoagulantes. Les plaquettes sont consommées, ce qui explique la thrombopénie. Outre les plaquettes, les anticorps activent les monocytes et les cellules endothéliales, ce qui favorise l'expression du facteur tissulaire et induit un état thrombotique sévère.

Les manifestations thrombotiques sont artérielles ou veineuses présentes dans 50 % des cas, parfois multifocales et de siège insolite.

Typiquement, la TIH survient entre le cinquième et le vingt et unième jour, après la mise en route d'un traitement par héparine (HNF ou HBPM). La surveillance de la numération plaquettaire est recommandée en milieu hospitalier de façon à dépister la TIH et le diagnostic doit évoquer précocement, devant toute chute des plaquettes de plus de 50 %, sans attendre la thrombopénie. Cette thrombopénie est rarement très sévère (< 20 giga/L).

Devant toute suspicion de TIH, un score clinico-biologique (score international 4T) permet dévaluer la probabilité diagnostique avant exploration biologique.

Le diagnostic doit être confirmé biologiquement par deux types d'analyses : 1- un test immunologique, mettant en évidence les anticorps anti-PF4/héparine ; 2- un « test fonctionnel », mettant en évidence l'activation plaquettaire par le plasma du patient, en présence d'héparine Il est utile de disposer d'un test rapide, de dépistage, permettant d'éliminer le diagnostic de TIH, lorsque la probabilité est faible. Le diagnostic de TIH ne sera retenu, de façon formelle, que lorsque les 2 types de test, immunologique ET fonctionnel, seront positifs.

La thrombopénie s'associe à un risque élevé de thromboses artérielles et veineuses, ce qui justifie l'arrêt immédiat du traitement en cours par l'héparine et nécessite la prescription d'un traitement antithrombotique de substitution. Deux médicaments antithrombotiques peuvent être utilisés dans cette indication : le danaparoïde de sodium (Orgaran®) ou l'argatroban (Arganova®). Le choix de l'un ou de l'autre de ces médicaments, tiendra compte du statut du patient, notamment de sa fonction rénale et hépatique, du risque hémorragique et de la nécessité d'une intervention chirurgicale précoce. Sous traitement antithrombotique, la surveillance sera clinique (suivi de l'évolution des thromboses, dépistage de nouvelles manifestations thrombotiques, évaluation de la tolérance notamment hémorragique), et biologique (surveillance de la numération plaquettaire, surveillance biologique du médicament antithrombotique).

Le dépistage précoce de la TIH repose sur la numération des plaquettes, chez tout patient traité par une HNF et sous HBPM. Cela suppose une numération plaquettaire avant l'instauration du traitement par héparine. Selon les recommandations actuelles, la surveillance de la numération plaquettaire est indispensable lorsque l'héparine est utilisée soit en curatif, soit en préventif, mais uniquement en situation chirurgicale, postopératoire : dans ces situations, il est recommandé de contrôler la numération plaquettaire, deux fois par semaine, pendant trois semaines, puis de façon hebdomadaire, jusqu'à l'arrêt du traitement. Hors contexte chirurgical, la surveillance peut être proposée, dans des situations jugées à risque.

B. Ostéoporose et autres complications rares

Un traitement prolongé de plusieurs mois peut favoriser une ostéoporose. Le phénomène semble plus fréquent et important avec l'HNF qu'avec l'HBPM.

D'autres complications rares ont été rapportées : allergies cutanées notamment au site d'injections sous-cutanées, élévation des transaminases, hyperaldostéronisme, etc.

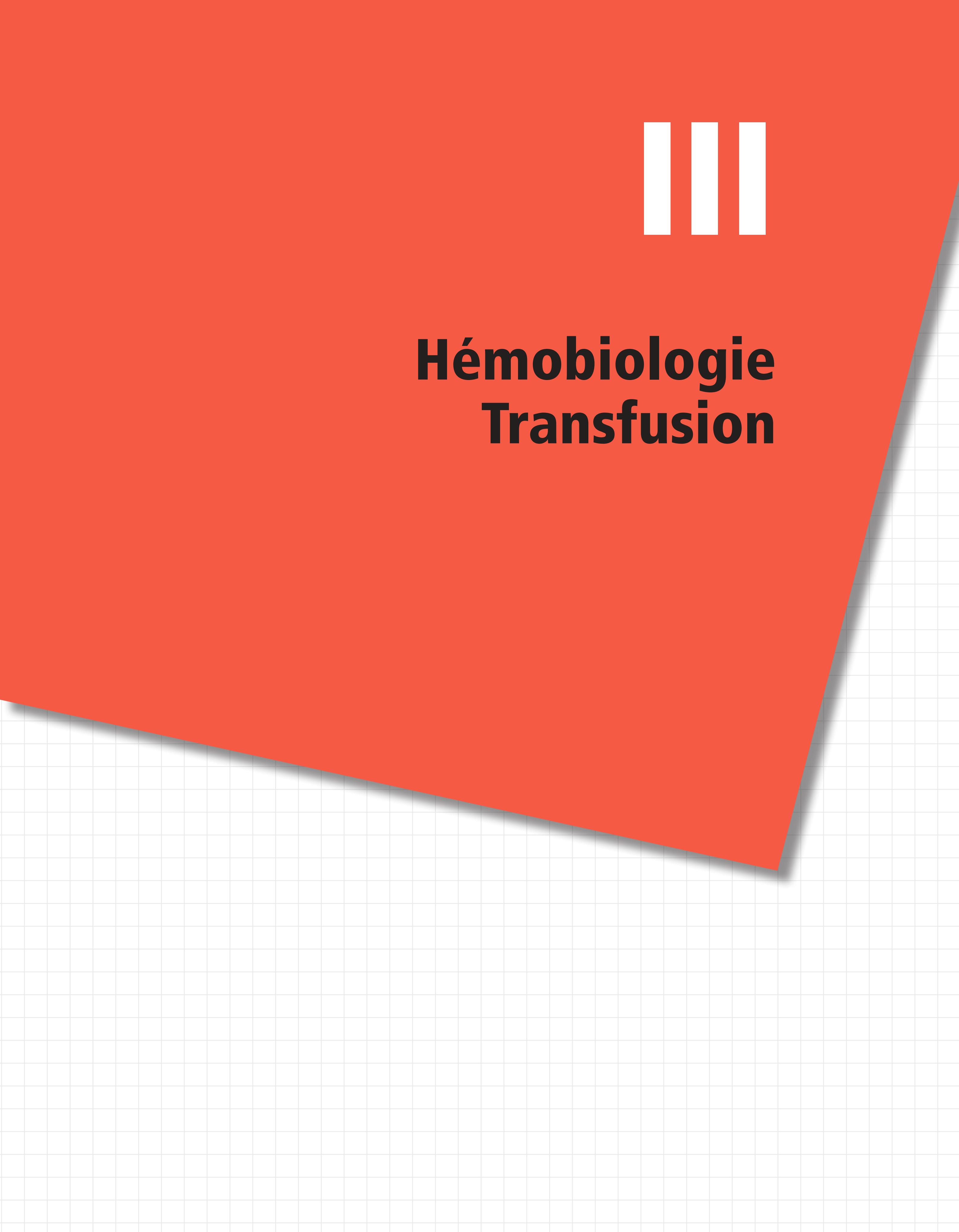
Points clés

- Le syndrome hémorragique est l'accident des anticoagulants à redouter.
- Il faut connaître les critères de gravité d'une hémorragie nécessitant une prise en charge hospitalière et une normalisation rapide de l'hémostase. Les critères de gravité sont : l'abondance du saignement, appréciée notamment sur le retentissement hémodynamique, la localisation pouvant engager le pronostic vital, l'absence de contrôle par les moyens usuels, la nécessité d'une transfusion ou d'un geste hémostatique en milieu hospitalier.
- Pour une hémorragie sous AVK, la conduite à tenir dépend de l'INR cible et de l'INR mesuré au moment de l'épisode. En cas d'hémorragie grave, il faut arrêter les AVK et utiliser de la vitamine K et de CPP. La vitamine K ne doit jamais être administrée par voie intramusculaire mais *per os* ou en intraveineuse lente.
- Parmi les AOD, seul le dabigatran dispose, à ce jour, d'un antidote spécifique, l'idarucizumab. Pour les autres AOD (ou lorsque l'idarucizumab n'est pas disponible), les CPP voire un CPP activé, pourront être utilisés.
- Pour une hémorragie sous héparine, le sulfate de protamine neutralise totalement les HNF, partiellement les HBPM et n'a pas d'efficacité sur le fondaparinux.
- Toute thrombopénie et/ou thrombose inexpliquée sous héparine impose de rechercher une thrombopénie induite par l'héparine, complication plus fréquente sous HNF que sous HBPM.

Pour en savoir plus

Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. HAS ; avril 2008.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage_en_avk_situations_à_risque_et_accidents_hemorragiques_-_synthèse_des_recommandations_v2.pdf





III

Hémobiologie Transfusion



This page intentionally left blank

CHAPITRE

24

Transfusion sanguine

I. Contexte
II. Question de la nécessité du sang et des substituts possibles
III. Chaîne transfusionnelle
IV. Circuit du don du sang (du donneur au receveur)
V. Hémovigilance
VI. Coût des produits sanguins labiles et des médicaments dérivés du sang, analyse risque/bénéfice
VII. Systèmes de sécurité et surveillance
Annexe – Notions de base sur les systèmes de groupes sanguins et tissulaires et les anticorps dirigés contre ces groupes

I. Contexte

La transfusion sanguine consiste en l'administration d'un ou plusieurs produits sanguins qualifiés de « labiles », en raison de leur durée de conservation limitée. 500 000 patients par an en France bénéficient des 2 500 000 PSL (produits sanguins labiles) qualifiés conformes et distribués par l'Établissement français du sang (EFS) et le Centre de transfusion sanguine des Armées (CTSA) ; 500 000 patients bénéficient par ailleurs de l'administration d'un produit sanguin stable, c'est-à-dire un médicament dérivé du sang (MDS) ou, plus précisément, du plasma.

Les PSL sont :

- les concentrés de globules rouges (CGR) ;
- les concentrés de plaquettes (CP) ;
- le plasma frais thérapeutique – congelé en France, d'où son nom de plasma frais congelé (PFC).

À ces trois principaux produits, il faut ajouter les très rares concentrés de granulocytes obtenus par aphérèse (CGRA).

L'ensemble de ces produits sanguins provient de dons de sang ou de ses composés (don d'aphérèse), don bénévole, volontaire et non rémunéré en France ; le « don » pour soi-même en autotransfusion programmée (en chirurgie orthopédique en particulier) tend à disparaître. Le don dirigé pour un proche n'est acceptable que dans des circonstances (immuno-hématologiques groupes sanguins rares) très particulières et dérogatoires. La transfusion étant donc essentiellement altruiste, on doit considérer deux niveaux de respect dans la démarche éthique :

- celle du donneur et du don ;
- celle du produit, de la gestion des stocks et de la juste prescription (évictions de la péremption et du gaspillage ; éviction de la surconsommation pour ne pas imposer de (sur)pression sur la population des donneurs).

Seule une faible partie de la population française (4 %) en âge et en condition de donner son sang le fait, ce qui couvre tout juste les besoins. Or, donner son sang est facile : il faut avoir plus de 18 ans (et moins de 71 ans révolus), peser plus de 50 kg (55 kg pour ceux qui donnent en aphérèse pour la première fois), être en bonne santé et accepter de remplir un questionnaire et de s'entretenir avec un médecin, prononçant l'aptitude au don. Deux grands principes gouvernent cette acceptation :

- la protection de la propre santé du donneur ;
- la protection du receveur vis-à-vis d'agents infectieux transmissibles par voie sanguine, ou vis-à-vis d'effets indésirables (liés aux antigènes, anticorps, produits inflammatoires, etc.).

Le donneur doit recevoir du personnel d'accueil toute l'information nécessaire. Le donneur sera aussi invité à informer l'établissement préleveur de tout événement concernant sa santé, qu'il aurait oublié de mentionner, de tout événement indésirable survenu après le don (information post-don), en particulier de nature infectieuse, de sorte que le produit du don puisse être bloqué, détruit ou mis en quarantaine.

La transfusion sanguine est l'aboutissement d'une chaîne de processus de qualité (ISO 9001) et de sécurité très encadrée par les réglementations européenne et française. Les processus transfusionnels bénéficient d'une surveillance renforcée par les agences des ministères concernés, d'une vigilance dédiée, l'hémovigilance, auxquelles s'ajoutent les autres processus de vigilances impliqués (matériovigilance, biovigilance, réactovigilance, identitovigilance, computovigilance, etc.).

II. Question de la nécessité du sang et des substituts possibles

Les produits sanguins (labiles et stables) sont encore irremplaçables, bien que certains facteurs recombinants soient utilisés en thérapeutique humaine : facteur VII activé (FVIIa), FVIII, FIX et plus récemment Facteur VW.

Il n'existe aucun produit fiable pour le transport de l'hémoglobine, ce qui rend la transfusion des CGR irremplaçable, et il n'existe aucun produit issu de l'ingénierie qui puisse remplacer les deux principaux MDS l'albumine, et les immunoglobulines (Ig) thérapeutiques. La production *in vitro* d'érythrocytes et de plaquettes n'en est encore qu'au stade expérimental.

En revanche, des médicaments sont utiles dans le traitement de certaines anémies, notamment carentielles (fer, folates, vitamine B12). Il existe d'autre part des molécules de stimulation de la production de GR comme l'érythropoïétine (EPO), des produits de stimulation des plaquettes agonistes de la thrombopoïétine (TPO) et des produits de stimulation des globules blancs (G-CSF, GM-CSF).

Il existe enfin des procédés d'épargne sanguine et de récupération per- et postopératoires.

III. Chaîne transfusionnelle

En France, l'EFS est l'opérateur unique (avec le CTSA) chargé de l'ensemble des étapes de la transfusion sanguine. La « chaîne » transfusionnelle concerne :

- le prélèvement du sang et de ses composés, y compris le plasma pour le fractionnement en MDS (et le recueil des incidents et des éventuels accidents chez les donneurs : hémovigilance « donneurs ») ;
- la préparation des PSL et du plasma pour le fractionnement ;
- la qualification biologique des dons ;
- le contrôle de la qualité des produits (au regard de normes) ;
- la distribution, qui est la constitution :
  - d'une part d'un stock de PSL et l'envoi de ces produits vers les sites de délivrance ;
  - d'autres établissements de transfusion sanguine (ETS) et vers les dépôts de délivrance des établissements de santé et si besoin et – le cas échéant – la Banque nationale de sang de phénotypes rares (BNSPR) située sur un site EFS d'Ile de France ;
  - et d'autre part du plasma dit « matière première » soit vers le LFB (laboratoire de fractionnement et des biotechnologies) qui prépare les MDS, soit vers d'autres ETS pour la préparation de plasma thérapeutique produit sanguin labile (PSL). En ce qui concerne la sécurité microbiologique ce plasma peut être sécurisé par quarantaine (libération du produit après obtention des résultats de qualification biologique du don suivant survenant au moins 8 semaines après) ou subir un traitement d'atténuation des pathogènes par Amotosalen. Il convient de noter qu'à côté de ce plasma-PSL il existe un plasma thérapeutique « médicament » produit par l'industrie pharmaceutique et délivré par les pharmacies des hôpitaux. L'ANSM souligne par ailleurs qu'en termes d'efficacité ces deux produits sont

identiques. Enfin le CTSA produit un plasma Lyophilisé particulièrement adapté aux opérations extérieures et qui est évalué en médecine civile notamment pour le traitement des hémorragies post traumatiques la délivrance (ex-distribution nominative) des PSL consiste à affecter un PSL précis à un patient par les sites de délivrance territoriaux des ETS (80 %) ou des dépôts hospitaliers (un peu plus de 500 en France ; 20 %) ; c'est à ce niveau-là que peuvent être effectuées – dans certains sites ETS – des préparations dites secondaires justifiées par le besoin du patient (irradiation, déplasmatisation, etc.) ;

- la traçabilité des délivrances de PSL doit permettre de garantir l'exactitude de la connaissance du devenir de chaque PSL, en identifiant clairement le receveur ou les conditions de destruction en l'absence de receveur (PSL périmé, accidenté, etc.) ; elle est mutualisée entre les ETS et les établissements de soins.

Le cœur de métier est ainsi monopolistique de l'EFS, mais un certain nombre d'activités sont mutualisées :

- avec des partenaires :
  - la promotion du don de sang est mutualisée avec des associations, en particulier la Fédération française pour le don de sang bénévole ;
  - la délivrance de PSL peut être effectuée par des « dépôts de sang » déjà cités, dont il existe trois niveaux (d'urgence, de relais, de délivrance) ;
  - la biologie transfusionnelle pour le groupage sanguin des receveurs et le dépistage des immunisations (voire l'identification des alloanticorps dépistés) ainsi que les groupages HLA (*Human Leukocyte Antigen*) et dépistages/identifications des anticorps anti-HLA, anti-antigènes plaquettaires ou HPA (*Human Platelet Antigen*) ;
- avec les autorités réglementaires : l'hémovigilance (et les autres vigilances) est effectuée par quatre[7] entités collaboratives :
  - le médecin correspondant d'hémovigilance de l'établissement de soins où est réalisée la transfusion ;
  - le médecin coordinateur régional d'hémovigilance placé sous l'autorité de l'Agence régionale de santé (ARS),
  - l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), qui anime une cellule nationale d'hémovigilance et centralise l'ensemble des déclarations (sous format électronique, e-fit) ;
  - l'EFS, qui désigne un médecin responsable par ETS (et un réseau de médecins responsables délégués par site transfusionnel) et participe à l'animation d'un réseau national.

IV. Circuit du don du sang (du donneur au receveur)

A. Promotion pour le don de sang

Chaque jour, environ 8 000 PSL quittent les stocks régionaux de l'EFS (quatorze ETS en métropole et trois dans les DOM) sur la base d'ordonnances – nominatives – pour des patients identifiés et de réapprovisionnement des stocks définis conventionnellement entre établissements de soins et l'EFS, placés dans des dépôts hospitaliers. Un bilan quotidien national des stocks de CGR et de PFC par groupe sanguin met en évidence les difficultés éventuelles et les besoins pour ajuster la promotion et la collecte – chaque ETS pilote quotidiennement son stock de CP en fonction des prévisions fournies par les principaux services prescripteurs des établissements de soins.

B. Prélèvement

La plupart des prélèvements concernent le sang total ; entre 450 et 500 ml de sang sont prélevés par donneur sur la base, d'une part, de données administratives, d'un questionnaire et

[7] Une cinquième instance était le Conseil national d'hémovigilance, qui « surveille » le processus et l'enrichit de son analyse, mais la poursuite de son fonctionnement est en question.

d'un entretien médical, et, d'autre part, d'un taux minimal estimé d'hémoglobine (> 13 g/dl chez l'homme ; > 12 g/dl chez la femme), quel que soit le type de don programmé. Avec un don de sang total, l'ETS va produire un CGR, un certain volume de plasma destiné au fractionnement en MDS et – selon les besoins – un CPS (concentré de plaquettes standard). Ce don est rapide (une dizaine de minutes en moyenne).

À côté des dons de sang total, il existe des dons en aphérèse, qui représentent des circuits extracorporels permettant la restitution au donneur des composants du sang non ciblés (qui reçoit ainsi une faible dose d'anticoagulant). Les deux principaux dons d'aphérèse concernent le plasma et les plaquettes – très exceptionnellement et seulement dans les quelques sites habilités, des granulocytes –, mais il existe des possibilités de dons mixtes (CGR/CP/plasma) ; ces prélèvements sont automatisés, durent de vingt minutes (plasma) à cinquante minutes ou plus (cellules) et nécessitent que le donneur reçoive une faible dose d'anticoagulants.

C. Préparation des PSL et du plasma de fractionnement

Les produits des dons sont acheminés vers un plateau central de préparation, le plus rapidement possible, pour que chaque don soit « traité » dans les vingt-quatre heures (date limite réglementaire). Certains dons de plasma, pour la production de plasma thérapeutique, doivent être traités dans les six ou huit heures.

Tous les produits sont systématiquement leucoréduits par une technique nommée improprement « déleucocytation » (terme officiel), c'est-à-dire qu'ils sont filtrés pour que le nombre de leucocytes résiduels soit minimal : toujours $< 10^6$ par produit fini pour les CGR et les CP ; $< 10^4$/l pour le plasma thérapeutique.

Une partie des plasmas thérapeutiques et, depuis la fin de l'année 2017, tous les produits plaquettaires subissent un processus d'atténuation des pathogènes par Amotosalen qui est un agent intercalant qui interagit avec les enveloppes ou les noyaux des agents infectieux et des leucocytes contaminants. L'action sur ces derniers types cellulaires permet d'ailleurs à ce processus de se substituer à l'irradiation des produits plaquettaires.

D'une façon générale, tout nouveau procédé ou toute modification dans un processus de préparation de PSL doit avoir fait l'objet d'essais de qualification et/ou d'essais cliniques, d'enregistrement et d'autorisation réglementaire.

Des étapes de préparations secondaires (transformations) sont possibles en fonction d'indications cliniques particulières.

D. Qualification biologique des dons

Cette étape concerne deux grandes lignes : la qualification immunohématologique et la qualification infectieuse et anti-infectieuse.

1. Qualification immunohématologique

Groupage ABO-rhésus (RH1) et Kell (KEL1) de tous les dons cellulaires et ABO des dons plasmatiques, et éventuellement le groupage de certains dons de CGR dans certains systèmes de groupes sanguins (RH2,3,4,5, FY1,2, JK1,2, KEL2, LE1,2, MNS1,2,3,4, etc.). Cette qualification immunologique recherche aussi, pour les produits destinés à la préparation des plaquettes, des anticorps anti-A et anti-B dits « immuns » issus d'iso-immunisations supplémentaires, en particulier bactériennes ou virologiques et dont la présence impose de respecter l'iso-groupe ABO avec le receveur. Sur chaque don la qualification biologique est complétée par une recherche d'allo-anticorps dits « irréguliers », issus d'allo-immunisations : maternofœtale (en général gravidiques). Enfin, pour les dons de plasma et de plaquettes par aphérèse, il est réalisé chez les femmes non nullipares, un dépistage d'anticorps reconnaissant les antigènes classe I et II du système HLA en vue de prévenir certaines formes de TRALI (Transfusion Related Acute Lung Injury).

2. Qualification infectieuse et anti-infectieuse

Recherche de marqueurs directs (antigènes ou ARN/ADN) ou indirects (anticorps spécifiques) d'agents infectieux, obligatoire et optionnelle. Toute qualification biologique est fondée sur des seuils de détection très bas (sensibilité élevée) et sur des spécificités très élevées des réactifs, obligatoirement marqués CE, sauf en cas de nécessité épidémique :

- les marqueurs obligatoires sont ceux du VIH-1 et VIH-2, de l'hépatite B et C, de l'HTV1 et II, et de la syphilis ; en cas de risque d'exposition, ceux du paludisme et de la maladie de Chagas ;
- occasionnellement, en cas d'épidémie, on peut tester les virus chikungunya, *West Nile Virus* (WNV), dengue, ou la bactérie de la fièvre Q, etc. ;
- de façon complémentaire un DGV est réalisé sur le plasma destiné au fractionnement pour le parvovirus B19 et le VHA, sur une partie des plasmas thérapeutiques pour le VHE pour certaines indications (Plasma VHE « free ») ;
- pour la fabrication de certaines immunoglobulines spécifiques à usage thérapeutique (MDS), on pourra également qualifier des dons pour leur « richesse » en anticorps antitétaniques, anti-antigènes HBs, etc. ;
- il convient enfin de noter que l'introduction du DGV en complément de la sérologie a permis de réduire significativement cette phase à risque puisqu'elle est passée pour le VIH de 22 jours à 11 jours, pour le HCV de 66 jours à 10 jours et pour le VHB de 55 jours à 25 jours.

E. Contrôle de la qualité des produits

Cette étape comporte deux sous-processus bien distincts.

Le premier consiste à qualifier et valider les automates utilisés pour le prélèvement ainsi que les dispositifs médicaux à usage unique (DMU) du prélèvement pour vérifier leur justesse et leur robustesse vis-à-vis des volumes prélevés, de l'efficacité des leucoréductions, etc.

Le second consiste à s'assurer que le PSL ou le plasma destiné au fractionnement comporte bien les « composants » thérapeutiques attendus (par exemple, la quantité de fer et d'hémoglobine pour les GR, la quantité de plaquettes dans les CP, les taux de FVIII et de fibrinogène dans le plasma), et que le PSL ne comporte pas de produit délétère (hémolyse/hémoglobine libre pour les CGR, leucocytes pour tous les PSL, résidus de produits d'inactivation de pathogènes, etc.).

Cette étape de contrôle de la qualité des produits concourt au processus de « surveillance » de la chaîne transfusionnelle est indépendante de la production (prélèvement et préparation).

F. Immunohématologie chez les receveurs de PSL

Les candidats à la transfusion doivent avoir été phénotypés pour les principales caractéristiques immuno-hématologiques de leurs propres GR (et de leur plasma dans le système ABO), et avoir été testés pour la présence/absence d'anticorps « irréguliers » dits « agglutinines irrégulières », dont la recherche – obligatoire – se nomme ainsi RAI (recherche d'agglutinines irrégulières).

La législation en cours est encore l'arrêté du 26 avril 2002 dit « Guide de bonne exécution des analyses » (GBEA) – des évolutions (modestes) sont attendues.

Pour délivrer un PSL, il est nécessaire de disposer de deux déterminations de groupe sanguin valides et indépendantes dont les résultats doivent être transmis par voie informatique. On dit que deux prélèvements sont indépendants s'ils sont issus de deux procédures réalisées de façon **complètes** (allant de l'identification du patient à l'obtention de l'échantillon en passant par toutes les étapes du mode opératoire) et **exécutées** soit par deux opérateurs différents, soit par le même opérateur mais à deux moments différents. L'intégration de ces résultats dans le logiciel médicotechnique de l'EFS ne doit se faire qu'à la vue des documents « papier ». Les deux

déterminations sur ce support doivent avoir été effectuées par le même laboratoire de biologie médicale et validées par un médecin ou un pharmacien biologiste et/ou habilité, à partir de prélèvements sanguins identifiés par le préleveur. Un groupage valide concerne obligatoirement les caractères suivants : groupe ABO, RH1 et RH2,3,4,5, KEL1. Toutefois, la délivrance de PSL n'est pas obligatoirement similaire à ce groupage (identique) ; elle doit cependant être compatible, c'est-à-dire ne pas apporter au receveur un antigène qu'il ne possède pas, autant que faire se peut. La transmission électronique des groupages sanguins au service de délivrance des PSL est obligatoire, même s'il existe encore fréquemment des modes dégradés.

Toute demande (ordonnance) de PSL doit s'accompagner d'une RAI de moins de soixante-douze heures, ce délai pouvant être étendu sur prescription médicale à vingt et un jours en l'absence d'antécédent transfusionnel et de grossesse dans les six mois précédant la transfusion. Le laboratoire procède à un dépistage d'anticorps anti-antigènes de groupes sanguins ; en cas de positivité, il est procédé au niveau du laboratoire ou du service délivrant les PSL à une identification et/ou à la compatibilité des concentrés de GR à transfuser par une épreuve nommée « test de Coombs indirect » ou « test à l'antiglobuline ».

Proposition alternative

La découverte ou la connaissance par le dossier transfusionnel d'un patient, d'un anticorps irrégulier d'allo-immunisation (d'origine gravidique ou transfusionnelle, ou parfois postgreffe/transplantation) impose la délivrance d'un CGR compatible ne comportant pas l'antigène contre lequel est dirigé l'allo-anticorps (exemple RH :-3 si présence d'un anti-RH3) et compatibilisé au laboratoire (épreuve directe de compatibilité ne mettant pas en évidence de réaction entre le produit à transfuser et le plasma du malade).

Dans un contexte d'inefficacité transfusionnelle plaquettaire ou d'état réfractaire, de découverte d'un anticorps anti-HLAHLA (de type I : A, B, C) ou d'un anticorps anti-HPA chez un receveur de CP, imposera de définir la spécificité de l'anticorps pour sélectionner un donneur dont les plaquettes seront compatibles avec l'anticorps présent ou susceptible d'être réactivé dans le plasma du receveur.

G. Cas particulier de la transfusion en urgence

Trois niveaux d'urgence sont réglementairement définis ; l'urgence vitale immédiate, l'urgence vitale et l'urgence relative. Ces niveaux sont dictés par l'état clinique du malade qui exige la rapidité de l'administration des produits sanguins.

a. L'urgence vitale immédiate. Dans ce contexte l'état du malade nécessite une transfusion sans délai. Il n'y a pas la possibilité d'attendre le résultat des analyses d'immuno-hématologie pour transfuser. Le choix des produits est défini par les recommandations de l'HAS. Le groupe ABO des CGR se porte vers du groupe O (ce groupe, dépourvu des antigènes érythrocytaires A et B, il est considérée comme le donneur universel en CGR). Le choix du RH1 est fonction du patient. On sélectionnera du RH :-1 pour les femmes avant la ménopause (incluant les petites filles) afin de préserver leur avenir obstétrical et on sélectionnera du RH :1 pour tous les autres patients (incluant les femmes ménopausées). Pour ce qui est du plasma on donnera du plasma AB (ce groupe, dépourvu des anticorps naturels anti-A et anti-B, il est considéré comme donneur universel pour le plasma). Il convient de préciser que même en situation d'urgence vitale immédiate des prélèvements préalables à toute transfusion doivent être réalisés, les procédures d'identitovigilance sont applicables et les contrôles ultimes au lit du patient ne doivent pas être dérogés. Cette procédure peut être déclachées dans les sites transfusionnels de délivrance (EFS ou Dépôts de délivrance) et dans les dépôts d'urgence vital (DUV) pour lesquels l'approvisionnement repose uniquement sur des O RH :1 et O RH :-1. Ce choix pourra être réajusté dès le retour des résultats des analyses qui doivent, ici aussi, être réalisée dans les conditions réglementaires.

b. L'urgence vitale. Dans ce contexte, l'administration des produits sanguins doit se faire sous 30 minutes. Ce délais exigé par l'état du patient ne permet de réaliser que certaines analyses d'immuno-hématologie ; le groupage ABO.RH1 et le phénotype RH-KEL1. Le choix des CGR se porte vers une compatibilité avec le groupe ABO.RH1 et le phénotype RH-KEL1 du patient. Ce choix pourra être réajusté dès le retour des résultats de la RAI.

c. L'urgence relative. Dans ce contexte, l'administration devra se faire dans les 2 à 3 heures. Ce délai permet de réaliser l'ensemble des analyses pré transfusionnelles obligatoires à toute transfusion.

H. Différents PSL

1. Caractéristiques communes à tous les PSL

- Chaque unité thérapeutique est issue d'un don de sang.
- Ils sont obtenus par séparation (préparation primaire) des éléments du sang.
- Tous les PSL (hormis les exceptionnels CGRA et unités de sang total) sont déleucocytés (« leucoréduits ») pour limiter :
  – le risque d'allo-immunisation HLA ;
  – la libération de produits inflammatoires et donc les réactions frissons-hyperthermie ;
  – le risque de transmission d'agents infectieux intracellulaires ;
  – le risque de survenue d'une GVH (greffon *versus* hôte).
- Après cette préparation, les PSL contiennent une quantité variable de plasma résiduel : de 20 à 30 ml en moyenne pour un CGR à près de 100 ml pour un CP – car presque tous les CP bénéficient actuellement d'une réduction de plasma à environ un tiers du volume (autrement : 300 ml de plasma résiduel environ).
- Leurs caractéristiques sont fixées par arrêté interministériel et sont relativement standardisées.
- Ils sont qualifiés sur le plan immunohématologique et sur le plan infectieux.
- Les qualifications infectieuses obligatoires sont vis-à-vis des VIH-1 et -2, HTLV-I et II, hépatite C, hépatite B et syphilis ; les qualifications optionnelles (en fonction d'un risque « donneur ») sont vis-à-vis du paludisme et de la maladie de Chagas (ou autres selon le contexte épidémique) ; la qualification de CMV négatif ne fait plus partie des produits disponibles dans la mesure où il a pu être retenu que la déleucocytation systématique à moins de 1 million de leucocytes par produit prévient le risque de transmission de ce virus.
- Ils comprennent tous un seuil minimal de produit actif.
- Ils ont tous une date de péremption indiquée sur la poche.
- Ils sont suivis par la vigilance spécifique qu'est l'hémovigilance.
- Ils sont réputés intègres et non altérés lors de leur délivrance : tout aspect anormal doit conduire à retourner le PSL sans le transfuser.
- Tout PSL standard délivré pour un patient doit impérativement être transfusé dès que possible après réception et au maximum dans les six heures suivant la réception dans le service de soins, sous condition d'un respect strict des bonnes pratiques de transport.

2. Principaux PSL

Concentrés de globules rouges

- Le CGR déleucocyté contient au moins 40 g d'hémoglobine, sous un volume d'environ 250 ml avec anticoagulant et solution de conservation. Il se conserve jusqu'à quarante-deux jours entre + 2 °C et + 6 °C.
- Les CGR sont délivrés, qualifiés conformes, avec les mentions minimales du groupe ABO et RH1 (RhD).
- Il existe cependant des CGR avec qualifications supplémentaires :
  – les CGR dits phénotypés : groupage déterminé pour cinq antigènes en plus du groupe ABO et RH1 : antigènes RH2, 3, 4, 5 et KEL1 (Rh C, E, c, e et Kell) ;
  – les CGR dits de phénotype étendu, qui comportent la détermination d'antigènes dans d'autres systèmes de groupes sanguins, comme FY (Duffy) ou JK (Kidd), etc. ;
  – les CGR compatibilisés : un test de compatibilité a été effectué au laboratoire entre le sérum du receveur et les hématies de l'unité à transfuser ;

– il existe aussi des transformations (qui sont des préparations secondaires) : CGR déplasmatisés, irradiés, congelés (conservés à une température inférieure à –80 °C dans le cas de CGR de phénotype rare), réductions de volume en particulier pour usage pédiatrique.

Concentrés plaquettaires

- Les concentrés plaquettaires (CP) sont de deux sortes :
  – issus de mélanges de CP standard (CPS), obtenus à partir de dons de plusieurs donneurs (en moyenne cinq ou six) et dénommés « mélanges de concentrés plaquettaires standard » (MCPS) ;
  – issus d'un don unique d'aphérèse plaquettaire, ou CP d'aphérèse (CPA).
- Tous les produits plaquettaires (CPA ou MCPS) subissent un processus d'atténuation des pathogènes par un agent intercalant, l'Amotosalen (procédé Intercept®). Les CPA dits IA (inactivé par Amotosalen) contiennent de 2.2 à 6 10^{11} plaquettes et les MCPS IA contiennent de 2.2 à 5 10^{11} plaquettes avec moins de 2µM d'Amotosalen. Par ailleurs ces deux produits comportent 35 % de plasma résiduel et 65 % de solution de conservation, les limitant les effets de frissons-hyperthermie.
- Sa durée de conservation maximale est de cinq jours et sa conservation avant délivrance se fait entre +20 °C et +24 °C sous agitation constante.
- La délivrance se fait préférentiellement dans le respect du groupe ABO RH RH 1 (RhD) en fonction des possibilités (le caractère labile des plaquettes rend plus difficile la gestion de leur stock).
- Les CP peuvent avoir des qualifications (phénotypes HLA ou HPA, *cross-match*, CMV-négatif) ou subir des transformations primaires (inactivation des pathogènes dans certains établissements) ou secondaires (déplasmatisation, irradiation).
- Les CP sont actuellement réputés ne pas apporter d'anticorps anti-HLA : les CPA sont prélevés chez des hommes ou chez des femmes nullipares ou sans anticorps et les MCPS sont constitués avec un nombre réduit de dons féminins.

Plasmas thérapeutiques : en France, du plasma frais congelé

- Le plasma thérapeutique est congelé/décongelé et stocké à une température de –25 °C pendant un an (validité avant péremption) ; il est décongelé lors de la délivrance au patient.
- Actuellement 4 types de plasma sont disponibles en France :
  – Deux types considérés comme des produits sanguins labiles pouvant être issu de sang total ou d'aphérèse. Ces deux types de plasma peuvent être sécurisés par quarantaine (libération après contrôle de QBD 2 mois après) par une atténuation des pathogène par agent intercalant Amotosalen (procédé Intercept).
  – Un troisième type de plasma qui appel à un processus industriel, est considéré comme un médicament. Par ce statut il répond aux règles de la pharmacovigilance et est produit par des établissements pharmaceutiques. Il est préparé à partir d'un pool de plasmas issus de plusieurs donneurs et il subit une atténuation infectieuse par traitement par solvant détergent (SD). Compte tenu de l'état actuel des connaissances les deux types de plasma, PSL (sécurisé par quarantaine ou atténuation par Amotosalen) et médicament (atténuation par Solvant-Détergent), sont considérés comme équivalents et avec les mêmes indications.
  – Enfin le plasma lyophilisé (PLYO) produit par le CTSA est considéré à ce jour comme produit sanguin labile.

I. Principaux MDS

- Les MDS sont dérivés de pools de plasma subissant un fractionnement physicochimique, qui diffère en fonction des types de produit. Leurs caractéristiques communes sont une conservation longue (un à trois ans) et une sécurisation infectieuse (en particulier virale) appliquée pendant le processus de fabrication.

- Ils comprennent des fractions coagulantes ou procoagulantes, des fractions anticoagulantes, de l'albumine et des Ig ainsi que quelques autres produits.
- Ils bénéficient du statut de médicament, sont fabriqués selon des normes industrielles, délivrés par les pharmacies des hôpitaux et surveillés par la pharmacovigilance.
- Il existe quelques alternatives à certains de ces produits, issus non de facteurs plasmatiques mais de produits de l'ingénierie (recombinaisons génétiques); chaque type (plasmatique humain et recombinant) possède des avantages et des inconvénients (effets indésirables) propres.
- Les principales fractions coagulantes ou procoagulantes issues du plasma sont :
  – le FVIII antihémophilique A;
  – le FIX antihémophilique B;
  – le VWF;
  – le fibrinogène;
  – le complexe prothrombinique (FX, FII, FVII, FIX);
  – le FVII;
  – le FXI;
  – le FXIII.
- Les principaux facteurs coagulants *recombinants* produits par ingénierie sont :
  – le FVII (activé);
  – le FVIII;
  – le FIX.
- Les Ig sont de deux natures, polyvalentes ou spécifiques :
  – les polyvalentes sont disponibles pour les voies intraveineuses (préférentiellement immunoglobulines polyvalentes intraveineuses, IVIG) ou sous-cutanées;
  – les spécifiques sont disponibles pour les besoins immuno-hématologiques (prévention de l'allo-immunisation anti-RhD) par voie intraveineuse ou intramusculaire, ou pour des risques infectieux par voie intraveineuse (anti-virus de l'hépatite B) ou intramusculaire (antitétanique, antirabique).
- L'albumine se présente sous deux formes : albumine à 4 % iso-oncotique et albumine à 20 %.
- Les autres produits[8] sont :
  – la colle biologique issue du fibrinogène;
  – l'antithrombine III humaine;
  – l'inhibiteur de la C1 estérase humaine;
  – la protéine C humaine;
  – l'α_1-antitrypsine humaine.

J. Délivrance et conseil transfusionnel

La délivrance d'un PSL – hormis l'urgence vitale – est par définition nominative et s'effectue *via* un document informatique (de préférence) ou sous forme « papier », dûment documenté et signé par un médecin habilité dont la signature est enregistrée (comme pour les toxiques). L'ordonnance doit être impérativement accompagnée des documents de groupage sanguins et des résultats de la RAI pour les CGR. Les PSL vont être délivrés sous la forme de colisages, de préférence individualisés par patient pour éviter les confusions. Ces colisages doivent respecter les températures prescrites (les conteneurs auront donc été validés pour le maintien de la température et de l'intégrité des poches). Les PSL délivrés ne seront en principe pas repris par l'établissement de transfusion, sauf dans le cas où une traçabilité parfaite pourra être effectuée et enregistrée et dans de rares cas dérogatoires : un nombre raisonnable de produits sera donc délivré à la fois (deux à trois CGR à la fois au maximum, sauf circonstance particulière : greffe d'organe, circulation extracorporelle, etc.).

8 Des produits issus des plaquettes sont des MDS dans certains pays mais pas en France. L'utilisation de plaquettes autologues pour la réparation de cartilages et tendons est de pratique croissante, mais elle n'est pas sous la surveillance de la chaîne transfusionnelle.

À tout moment, le prescripteur peut se faire conseiller dans sa prescription par un médecin référent pour le conseil transfusionnel, y compris dans le cadre d'une astreinte ; à l'inverse, le médecin de délivrance doit solliciter l'aval du médecin prescripteur en cas de modification de l'ordonnance (proposition complémentaire, non-respect d'une prescription « excessive », préparations secondaires, etc.).

Des qualifications et préparations secondaires peuvent être nécessaires.

Les principales qualifications sont :

- des CGR compatibilisés, en cas de RAI positive ;
- des CGR phénotypés au-delà de ABO-RH1-KEL1 : RH2,3,4,5 et KEL1 ;
- des CPA sélectionnés pour leurs caractéristiques HLA I ou HPA (ou « cross-matchés » vis-à-vis du plasma du receveur) ;
- des PSL (CGR et CP) exceptionnellement pB19-négatifs (les indications étant pour l'un comme pour l'autre restreintes par consensus professionnels).

Les principales préparations secondaires sont :

- l'irradiation des PSL, en prévention d'une réaction du greffon *versus* hôte (GVH) post-transfusionnelle chez les patients considérés à risque (notamment les receveurs d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques) ou de don familial ;
- la déplasmatisation/lavage des CGR ou des CP, en cas d'allergies au plasma, etc. ;
- la réduction de volume (pédiatrique en particulier).

La délivrance des PSL s'accompagne d'une feuille dite de délivrance qui doit être retournée à l'établissement de transfusion pour confirmer la transfusion et assurer la traçabilité (actuellement de 99,98 % en France). Cette opération de traçabilité peut (devrait) être réalisée par voie informatique.

Une dernière inspection des PSL délivrés et une vérification de la conformité des éléments de groupage, de délivrance et du colisage sont effectuées avant la remise du colis à l'agent hospitalier ou au prestataire assurant le transport (un enregistrement horaire est effectué entre toutes ces opérations par horodatage de la remise d'ordonnance et de la remise du colis).

K. Acte transfusionnel

L'acte transfusionnel débute par la réception du colis et la vérification de sa conformité en termes d'ordonnance, d'identité et d'intégrité physique des PSL, et des bonnes conditions de transport. Sauf protocole particulier validé par une convention (entreposage permettant de garder les CGR pendant vingt-quatre heures entre + 2 °C et + 6 °C dans une enceinte qualifiée), les personnels chargés de la transfusion disposent donc d'un maximum de six heures après la délivrance ; durant ce laps de six heures, le PSL peut être conservé à température ambiante ou une enceinte thermostatée à la condition d'un protocole validé.

L'acte transfusionnel est un acte médical qui peut être délégué à un(e) infirmier(e) diplômé(e) d'État (IDE) sous la double responsabilité du médecin prescripteur ou d'astreinte et de l'IDE réalisant l'acte : ces données sont à prendre en considération pour la réalisation de la transfusion et pour la responsabilité civile (assurée) et pénale (non assurée, à la charge du praticien).

Le médecin prescripteur doit avoir informé clairement et loyalement le patient (ou le parent ou tuteur, le cas échéant) ou la personne référente dite « de confiance » ; il doit avoir une bonne connaissance de la loi de santé du 4 mars 2002 dite « loi Kouchner ». Pour cela, il doit connaître les principales complications de la transfusion sanguine et ne pas hypertrophier le risque infectieux ni sous-estimer les risques immunologiques, métaboliques ou dynamiques. Il ouvrira ou rouvrira un dossier transfusionnel pour ce receveur.

La personne réalisant la transfusion doit la préparer dans la chambre du patient et non en salle de soins, et procéder de la façon suivante : Les termes de la circulaire de 2002 « contrôle des concordances » puis si CGR faire contrôle ultime de compatibilité ABO au lit du patient sont plus clairs :

- vérifier, par une question directe, l'identité du patient (dans la mesure du possible) ;
- procéder à la vérification ultime des documents transfusionnels ;

- procéder à la vérification ultime du PSL (date de péremption; étiquette de groupage, intégrité, contrôle visuel d'hémolyse ou de trouble; heure limite de transfusion <6 après la délivrance);
- procéder à la vérification ultime prétransfusionnelle, c'est-à-dire à l'épreuve globulaire dans le cadre d'une transfusion de CGR sur carton-test, et apprécier la compatibilité des groupes sanguins entre le produit transfusé et le patient;
- poser la transfusion;
- mesurer la tension artérielle, le pouls et la température;
- surveiller ces paramètres et le « confort » du patient, en restant présent de façon permanente pendant les dix à quinze premières minutes;
- puis surveiller régulièrement le déroulement de la transfusion;
- ne sous-estimer aucun signe d'inconfort, aucune plainte, même infime, du patient;
- au moindre doute, arrêter la transfusion tout en conservant la voie veineuse, appeler l'assistance médicale et effectuer à nouveau tous les contrôles.

On n'oubliera pas de retourner la confirmation de transfusion, de remplir le dossier transfusionnel et d'avertir le médecin correspondant d'hémovigilance hospitalier si un effet indésirable receveur est survenu.

L'EFS met à disposition (réglementaire) un « conseil transfusionnel » 24 heures sur 24, auquel il convient de recourir *via* l'ETS référent (site de délivrance) en cas de doute ou de questionnement.

V. Hémovigilance

Il existe depuis 1995 une hémovigilance dite « receveur » et depuis 2007 une hémovigilance dite « donneur ».

L'hémovigilance consiste à surveiller la chaîne transfusionnelle, à identifier et rapporter les incidents, accidents, et « presqu'incidents » – qu'on nomme désormais les incidents/accidents de la chaîne : ils n'ont pas donné lieu à un incident transfusionnel mais auraient pu, en théorie, induire un risque.

L'hémovigilance de l'établissement de santé ouvre et conserve le dossier transfusionnel de chaque patient. Elle surveille la survenue d'incidents/accidents et les rapporte dans le cadre d'une déclaration électronique pour enregistrement, conjointement :

- à son homologue de l'EFS ayant en charge l'hémovigilance déléguée du site transfusionnel où a été délivré le produit;
- à l'unité d'hémovigilance nationale de l'EFS;
- à l'ANSM;
- au coordonnateur régional d'hémovigilange, sous couvert de l'ARS.

L'hémovigilance est le moyen de repérer tous les dysfonctionnements pour éviter toute récidive locale et également nationale par le partage d'informations. La base de données nationale permet le suivi des améliorations apportées aux processus et des marqueurs infectieux, et donc le suivi des risques. Ce dernier suivi est aussi lié aux autres vigilances, qui concourent à la sécurisation du processus transfusionnel, comme la matériovigilance et la réacto-vigilance, la pharmacovigilance, ainsi que l'identito-vigilance.

VI. Coût des produits sanguins labiles et des médicaments dérivés du sang, analyse risque/bénéfice

Tous les PSL en France sont originaires de dons de sang bénévoles; néanmoins, leur préparation et leur mise à disposition pour les patients, comportant toutes les étapes de la chaîne transfusionnelle indiquées ci-dessus, leur confèrent un coût (salaires des personnels de l'EFS,

matériels, réactifs, dispositifs, informatique, etc.). Les ministères en charge du Budget et de la Santé publient régulièrement le prix réactualisé de chacun des PSL et des suppléments de qualification et de préparations secondaires. La transfusion représente un coût non négligeable pour les établissements de soins, ce qui impose une politique de discernement dans leur commande et leur gestion, sans néanmoins prendre de risque quant aux besoins réels des patients.

Il en va de même des MDS, qui sont gérés directement par les pharmacies hospitalières et dont la traçabilité est assurée par la pharmacovigilance. Ces médicaments sont onéreux : ils bénéficient d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et – pour certains – d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ou de dérogations ; leur utilisation massive dans certains cas impose, comme pour les PSL, une bonne analyse risque/bénéfice pour les receveurs, en sachant que le risque est avant tout immunologique, parfois métabolique, exceptionnellement infectieux, mais qu'il doit être aussi « sociétal » (ne pas mettre en péril les approvisionnements).

VII. Systèmes de sécurité et surveillance

Chaque ETS est doté d'un système d'information sécurisé, capable de communiquer avec les laboratoires de biologie médicale hospitaliers et privés, les dépôts hospitaliers et – pour certains – avec certaines données « patients » pour l'hémovigilance et la traçabilité. Ces logiciels médicotechniques de l'EFS pilotent les surveillances d'alarmes. Les ETS sont aussi certifiés aux normes ISO 9001 et accrédités ou en cours d'accréditation (ISO 15189 ou 17025, EFI, WMDA, JACIE, etc.) pour toutes leurs activités si celles-là le recommandent ou l'exigent (laboratoire de biologie médicale).

Les établissements de soins, en regard, disposent d'interfaces informatiques et de systèmes de vigilance. Les établissements de soins transfuseurs, publics et privés, ont obligation de mettre en place des CSTH (comités de sécurité transfusionnels hospitaliers) ; dans les établissements de soins publics, cette entité est à présent une sous-commission de la commission médicale d'établissement (CME) et est dénommée SCSTH (sous-commission à la sécurité transfusionnelle hospitalière).

Les activités des ETS sont autorisées et inspectées par l'ANSM à l'exception des activités de laboratoire de biologie médicale et des soins, qui sont agréées et inspectées par les ARS et validées par les organismes accréditeurs.

L'ensemble de ces dispositifs permet une surveillance efficace de toute la chaîne transfusionnelle, qui concourt largement à sa sécurisation remarquable dans le paysage des soins.

Annexe – Notions de base sur les systèmes de groupes sanguins et tissulaires et les anticorps dirigés contre ces groupes

Toutes les cellules de l'organisme portent à leur surface externe et/ou interne des molécules extrêmement diverses, mais dont certaines caractérisent des groupes cellulaires communs (origine commune, fonction commune ou partagée, etc.). La plupart de ces molécules sont relativement invariantes d'un individu à l'autre et ne subissent pas de contrôles génétiques, en particulier familiaux, dans la production d'allèles différents du même gène codant ces molécules ; en revanche, d'autres molécules sont sous le contrôle de gènes pour lesquels il existe des allèles variants, certains [très] fréquents et d'autres [très] rares ou encore exceptionnels – alors appelés « privés » par rapport à une molécule présente chez presque tous les individus qui est alors dite « publique ». Ces variants moléculaires ont néanmoins la même fonction. Il en va ainsi des systèmes de groupes sanguins, qui sont une collection de molécules soumises à des traductions génétiques variables de mêmes entités fonctionnelles (pour les molécules ayant une fonction connue). Ainsi, les molécules du système RH sont des transporteurs d'ammonium intra/extracellulaires sur le plan fonctionnel : on dénombre par exemple plus de 50 variants dans ce système, pour lesquels chaque érythrocyte en portent un certain nombre. Ces variants vont être considérés comme des antigènes dans la mesure où ils sont reconnus comme des entités distinctes par des immunorécepteurs de l'immunité adaptative (ex-spécifique) et où leur détection est le plus souvent associée à une production d'anticorps, dont certains peuvent

être conflictuels lorsqu'ils rencontrent l'antigène correspondant – rencontre à l'occasion d'une immunisation préalable, lors d'une transfusion ou de tout autre passage sanguin d'un autre individu (mère-enfant en particulier). C'est cette caractéristique de reconnaissance par l'immunorécepteur d'un lymphocyte T ou d'un lymphocyte B qui confère le caractère antigénique à la molécule variante et la définit comme antigène d'un érythrocyte, d'une plaquette ou d'un leucocyte (au sens large).

On va distinguer les principaux groupes sanguins érythrocytaires, plaquettaires et leucocytaires pouvant avoir une incidence dans le domaine de la transfusion sanguine.

Systèmes de groupes sanguins érythrocytaires

Il en existe 36 systèmes de groupes sanguins, représentant environ 350 d'antigènes différents, dont une douzaine a une importance en transfusion sanguine de routine. On distingue ici encore deux types d'antigènes de groupes sanguins bien distincts :

- les antigènes de nature glucidique, comme ceux du système ABO, mais aussi Hh, Ii, etc., sont génétiquement contrôlés par des gènes codant non pas ces sucres, mais pour les enzymes capables de transférer lesdits sucres sur une base protéique, une enzyme différente codant le transfert d'un sucre reconnu comme A ou B (leur absence étant le groupe O, le transfert des sucres A et B – deux enzymes – étant le groupe AB). Il y a différents variants A et B (surtout A), mais le type A1 est majoritaire (des antigènes de type minoritaire peuvent conduire à des iso-immunisations). Ces groupes sanguins sont particuliers, car ils sont associés à la présence d'anticorps sériques dirigés contre les antigènes absents des globules rouges d'un même sujet, ce qui semble « aberrant » en l'absence d'immunisation inter-humaine mais qui prend du sens quand on sait que le ou les antigènes absents ont bien immunisé l'individu producteur d'anticorps – alors dit « naturel » – mais par voie digestive et par des bactéries recouvertes de ces mêmes déterminants sucrés. On est ici dans le cas d'une « iso-immunisation » ;
- tous les autres antigènes (protéiques et donc polypeptidiques) dont la fréquence de répartition est très variable, tant sur le plan de la quantité que d'un certain « jeu génétique », d'un individu à l'autre[9] :
  – quelques-uns de ces antigènes se définissent par la présence ou l'absence du gène et de la protéine subséquente, et c'est le cas en particulier d'un des antigènes principaux qui est RH:1 (ex-Rhésus ou Rh^+) : il existe un gène *D* – présent ou absent – mais il n'existe pas de gène *d* correspondant ;
  – d'autres protéines se caractérisent par la présence antithétique des unes par rapport aux autres ; l'absence de protéine RH:2 (C) impose – sauf caractéristique génétique variante très particulière – la présence de la protéine RH:4 (c) ; il en est de même pour la protéine RH:3 (E) et de la protéine RH:5 (e). Un sujet qui n'exprime pas la protéine C (sujet RH:–2) est donc RH:4 et, du point de vue génomique, il possède le gène *c* en « double dose » (*cc*), un allèle hérité du génome paternel et un allèle hérité du génome maternel. Il en est de même pour KEL:1 (ex-K, ou Kell) et KEL:2 (ex-k ou Cellano), FY:1 et FY:2 (ex-Duffy a et b ou Fya/Fyb), JK:1 et JK:2 (ex-Kidd a et b ou Jk_a/Jk_b), etc. ;
  – dans un certain nombre de cas, certaines de ces molécules antithétiques – dont on attend au moins l'expression de l'une ou de l'autre – ne s'expriment pas et on observe un phénotype « muet » ou silencieux ; l'exemple le plus commun est l'absence d'expression de FY:1 et FY:2 chez un pourcentage relativement élevé d'Africains : En cas de transfusion de ces sujets africains avec un phénotype Duffy courant (FY:1 ou FY:2) il y a une possibilité d'immunisation contre un troisième antigène du système Duffy qui est FY3 et qui est présent chaque fois que FY1 et/ou FY2 sont présents. Toutefois cette immunisation, bien que possible, est rare car les antigènes du système Duffy s'exprime non seulement sur les globules rouges mais aussi sur les cellules endothéliales dont l'expression est contrôlée par un promoteur du gène Duffy différent du promoteur qui contrôle l'expression dans le tissu érythroïde. Or, chez les sujets africains, si l'absence des antigènes Duffy érythrocytaires est liés à une anomalie du promoteur érythroïde,

9 On insiste sur l'usage préférentiel de la nomenclature internationale.

le promoteur des cellules endothéliales fonctionne parfaitement ce qui permet une expression du FY3 sur celles-ci limitant le risque d'immunisation.

– si l'expression ou la non-expression d'une protéine est extrêmement importante tant sur le plan biologique que, surtout, clinique – puisqu'elle peut rendre compte d'incidents voire d'accidents transfusionnels –, sur le plan biochimique, il s'agit le plus souvent d'une simple substitution d'un acide aminé pour la protéine et d'une base de nucléotide pour le gène. Cela rend compte de l'importance du mécanisme immunologique de reconnaissance puis d'immunisation qui peut se produire. Certains de ces antigènes sont très immunisants. On peut établir l'immunogénicité comme suit:RH:1 > KEL:1 > RH:3 > RH:4 > FY:1 > JK:1 > RH:5 > RH:2 > MNS:3 > MNS:4 ; d'autres antigènes ne le sont qu'exceptionnellement ; les conditions immunologiques – probablement immunogénétiques (« sensibilité ») – vis-à-vis de l'allo-immunisation ne sont que très partiellement connues.

Systèmes de groupes sanguins plaquettaires

Les plaquettes sanguines portent à leur surface de très nombreux types moléculaires, la plupart invariants (récepteurs de cytokines, récepteurs de l'immunité innée, etc., et bien sûr de la coagulation), et quelques variantes des molécules HLA de classe I (A, B, C, etc.) et HPA ; les molécules HPA – une quinzaine identifiée à ce jour, dont trois d'importance transfusionnelle réelle – sont des allèles variants antithétiques (expression de l'un et/ou de l'autre : héritages maternel pour l'un, paternel pour l'autre ; des deux allèles, l'un est fréquent, référencé a, et l'autre, b, est plus rare). L'immunisation vis-à-vis de ces deux types d'antigènes HLA et HPA est variable, non négligeable de fait – on le sait car environ 10 % des femmes s'immunisent contre des antigènes HLA de l'haplotype du père du fœtus dès la première grossesse, puis progressivement jusqu'à 25 % à la troisième grossesse et 33 % au-delà de quatre grossesses.

Dans le système HPA, l'immunisation la plus fréquente se fait contre l'antigène HPA1a chez les femmes HPA1b/HPA1b (10 %), et quelques femmes sur celles-là s'immunisent, selon un mécanisme encore imparfaitement connu.

Les conséquences en transfusion sont :

- d'abord la possibilité du passage d'un anticorps d'allo-immunisation de la mère vers son fœtus (porteur de l'antigène hérité de l'haplotype paternel) avec le risque de thrombopénie fœtomaternelle, gravissime par ses conséquences sur le fœtus, curable par transfusions de plaquettes et IVIG ;
- ensuite les inefficacités voire les impasses transfusionnelles vis-à-vis des transfusions de CP en cas d'anticorps contre un antigène fréquent.

On note que les plaquettes n'expriment que très peu de molécules A ou B des groupes ABO, ce qu'on néglige donc ; en revanche, on peut immuniser dans le système ABO via des transfusions de CP incompatibles via les GR résiduels ; les transfusions de CP ABO compatibles sont réputées plus efficaces que dans les systèmes d'incompatibilité, d'abord cellulaire, ensuite plasmatique, et enfin mixtes. Des transfusions, chez des receveurs RH:–1, de CP de donneurs dont les érythrocytes portent l'antigène RH:1 peuvent immuniser contre RH:1 car il suffit de quelques érythrocytes résiduels dans certains cas (selon les cas, on prévoira une prophylaxie anti-D).

Systèmes de groupes sanguins leucocytaires

Les molécules portées par les leucocytes sont encore plus nombreuses et variables selon les différents types de leucocytes (une dizaine voire plus à ce jour) ; à part les molécules HLA déjà rencontrées, très peu posent de problèmes en transfusion, à l'exception d'anticorps anti-HLA ou, exceptionnellement, HNA3 (un variant moléculaire de la molécule « normale » CD16 ou FcγRIII des polynucléaires) dans cette pathologie d'insuffisance respiratoire aiguë liée à la transfusion qu'est le *Transfusion-Related Acute Lung Injury* (TRALI). On note que l'immunisation par des molécules liées aux leucocytes, en particulier HLA, est devenue beaucoup plus rare depuis que les PSL sont systématiquement leucoréduits ; cependant, la grossesse reste une circonstance d'immunisation possible.

Points clés

- La transfusion sanguine reste irremplaçable. Trois types de produits sont d'usage courant : les CGR, les CP et le PFC ; des MDS (du plasma) sont aussi délivrés.
- Tous ces produits sont issus de dons anonymes, volontaires et non rémunérés en France, ce qui impose le respect des donneurs, des dons et des produits.
- La transfusion implique un établissement « producteur » qui délivre les produits sanguins qualifiés conformes et exempts d'agents infectieux transmissibles notoires. La transfusion implique aussi des autorités de surveillance et de vigilance, en particulier au sein des établissements hospitaliers. La surveillance appliquée à la transfusion est l'une des plus importantes de celles appliquées aux activités de santé en France.
- La transfusion apporte au receveur les produits biologiques qui lui sont strictement nécessaires ; il peut toutefois arriver que cette thérapie soit associée à des incidents ou à des accidents de différentes natures, mais de très faible occurrence pour les effets secondaires notables ou graves.
- Les produits sanguins labiles sont largement standardisés, en termes de quantité de produits actifs et de produits résiduels pouvant entraîner des effets indésirables notables, comme les leucocytes ($< 10^{-5}$ à 10^{-6} par produit, en France).
- Prescrire une transfusion impose quoi qu'il en soit une analyse risques/bénéfices et l'information claire et honnête du receveur ou de ses proches.
- La transfusion consiste en l'injection d'éléments figurés du sang et de molécules provenant d'un donneur non apparenté à un sujet qui possède un système immunitaire le plus souvent fonctionnel ; donneur et receveur sont réputés compatibles mais non identiques sur le plan immunogénétique, et l'injection de ces cellules (porteuses de molécules antigéniques) ou de ces molécules (dont il existe des variants génétiques puis protéiques) peut créer une « immunisation » avec apparition d'anticorps, dont l'importance clinique est variable, de majeure à négligeable.
- La transfusion consiste également à apporter, sous forme soluble ou sous une forme liée à des éléments cellulaires (GR, plaquettes), des molécules dont il existe des variants protéiques encodés génétiquement par des allèles géniques. Les produits transfusés sont vérifiés et étiquetés de telle sorte que les protéines pouvant être conflictuelles entre le donneur et le receveur soient bloquées et que ne soient délivrés au receveur que des produits compatibles (mais pas identiques : c'est impossible sur le plan de la génétique humaine).
- Le degré de différence entre les protéines du produit sanguin et la capacité du système immunitaire du receveur à répondre soit immédiatement (antigènes du système ABO) soit de façon différée (autres groupes) – liée à une capacité intrinsèque de l'individu à s'immuniser et à des capacités extrinsèques liées aux conditions de la transfusion – conditionnent la majeure partie des incidents immunologiques. Les incidents mineurs sont de l'ordre de 10^{-3}, les accidents difficiles à gérer cliniquement de l'ordre de 10^{-4} environ ; les accidents immunologiques sévères – dont les accidents ABO (la moitié étant mortels) – sont de l'ordre de 10^{-6}.
- Il demeure des risques infectieux résiduels associés à la transfusion malgré la qualification biologique : le risque parasitaire est de l'ordre de 10^{-7}, le risque viral de l'ordre de 10^{-6} et le risque bactérien sévère (principalement avec les CP) de l'ordre de 10^{-4}, ce qui est bien inférieur aux risques infectieux nosocomiaux des autres secteurs de soins.
- On insiste tout particulièrement sur un lien extrêmement fort don-produit-patient, qui permet une surveillance et une sécurisation quasi exhaustives de la transfusion, une thérapie tracée à presque 100 %, imposant un signalement immédiat et formel de tout effet indésirable observé. La surveillance des PSL se fait par l'hémovigilance et celle des produits sanguins stables par la pharmacovigilance (les effets secondaires des produits stables sont à ce jour négligeables).

Pour en savoir plus

ANSM. Recommandations sur l'utilisation des produits sanguins labiles.



http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Recommandations-Produits-sanguins-labiles


This page intentionally left blank

CHAPITRE

25

Item 325 – UE 10 Transfusion sanguine et produits dérivés du sang : indication, complications, hémovigilance

I. Risques transfusionnels, règles de prévention, principes de traçabilité et d'hémovigilance
II. Prescrire une transfusion des dérivés du sang
III. Appliquer les mesures immédiates en cas de transfusion mal tolérée

Objectifs pédagogiques

- Expliquer les risques transfusionnels, les règles de prévention, les principes de traçabilité et d'hémovigilance.
- Prescrire une transfusion des dérivés du sang.
- Appliquer les mesures immédiates en cas de transfusion mal tolérée.

I. Risques transfusionnels, règles de prévention, principes de traçabilité et d'hémovigilance

Les risques transfusionnels sont liés à la capacité du sang de transmettre des agents infectieux, à la présence de constituants immunologiquement actifs dans les produits sanguins labiles (PSL), à l'apport de constituants dont l'excès peut être toxique. Dans le système d'hémovigilance, ces risques sont regroupés sous l'item événement indésirable « receveur » (EIR). Quelle qu'en soit l'origine, les EIR peuvent être immédiats ou retardés. L'ensemble des mesures réglementaires qui encadre l'acte transfusionnel, un système d'hémovigilance particulièrement développé en France, et des mesures préventives *ad hoc* ont permis d'optimiser la sécurité transfusionnelle et diminuer l'incidence des EIR. Cependant, lorsqu'ils surviennent, les EIR doivent être reconnus pour être traités efficacement.

A. Principaux accidents immunologiques de la transfusion

1. Conflits érythrocytaires : les réactions hémolytiques

Physiopathologie

L'hémolyse post-transfusionnelle est la conséquence le plus souvent d'un conflit entre les antigènes de GR du donneur et les anticorps anti-érythrocytaires présents chez le receveur. Les anticorps peuvent être préexistants à toute transfusion ou résulter d'une allo-immunisation anti-érythrocytaire.

- Les anticorps préexistants sont essentiellement des anticorps dits « naturels » du système ABO. Le respect des règles de compatibilité dans le système ABO permet d'éviter le conflit et l'hémolyse immédiate, souvent gravissime. Le contrôle ultime au lit du malade constitue le dernier verrou de sécurité avant la transfusion pour confirmer la compatibilité ABO de la transfusion. Les accidents ABO sont essentiellement dus à une erreur humaine.
- Les anticorps d'allo-immunisation sont dirigés contre les antigènes des groupes sanguins les plus immunogènes [essentiellement rhésus ou RH (D, C, E, c, e), Kell ou KEL (K), Duffy ou FY (Fy^a, Fy^b), Kidd ou JK (Jk^a, Jk^b), et MNS (S, s)]. Ces derniers sont aussi appelés agglutinines irrégulières. Ils peuvent être présents avant une transfusion chez un patient ayant déjà été exposé aux antigènes correspondants via une précédente transfusion, une grossesse, une greffe. Ils seront alors mis en évidence par la recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) obligatoire avant toute transfusion, et valide pendant 72 heures. Des CGR négatifs pour l'antigène correspondant seront sélectionnés, des épreuves de compatibilité au laboratoire entre le plasma du patient et un échantillon du CGR valideront cette sélection. Les accidents associés à ces anticorps d'allo-immunisation surviennent essentiellement lorsque l'anticorps n'est pas produit en concentration suffisante pour être détecté par la RAI, ou, n'est plus produit. Ils ne sont alors pas pris en compte, et sont restimulés. Cette réponse secondaire aboutit à une production d'anticorps dans les 3 à 6 jours après la transfusion, et à une hémolyse post-transfusionnelle retardée.

Diagnostic

Les manifestations cliniques d'un conflit antigène/anticorps sont très variables, elles vont de l'absence de rendement transfusionnel, sans symptomatologie associée, jusqu'au décès du patient dans un tableau d'insuffisance rénale aiguë, choc, et CIVD. Dans la plupart des cas, ce sont des signes clinico-biologiques d'anémie hémolytique qui permettent de dépister l'accident transfusionnel, plus ou moins associés à un certain nombre de signes non spécifiques : fièvre, frissons, douleurs lombaires, hypotension, malaise.

Un bilan complet doit être réalisé pour mettre en évidence l'hémolyse (bilirubine totale, LDH, haptoglobine) et son lien avec la transfusion (RAI, test direct à l'antiglobuline ou Coombs direct, autres analyses spécialisées). Dans ce cadre, en plus du respect des règles de bases évoquées, une nouvelle transfusion, toujours discutée en fonction du contexte, tiendra compte des anticorps caractérisés et connus dans l'historique du patient.

Prévention de l'accident immuno-hémolytique post-transfusionnel

Cet accident est prévenu par :

- le respect des bonnes pratiques de délivrance.
- la réalisation de l'ensemble des analyses et contrôles réglementaires : groupe ABO-RH1 (D) Phénotype RH-KKEL1 avec 2 réalisations, RAI, épreuves de compatibilité au laboratoire chez les patients allo-immunisés, le contrôle ultime au lit du malade (contrôle de la compatibilité ABO et des documents associés à la délivrance).
- la prévention de l'allo-immunisation chez les patients polytransfusés, pour lesquels la phénocompatibilité RH (D, C, E, c, e) et Kell est indispensable, eut égard à la forte immunogénicité de ces antigènes. Dans ce cadre, une extension aux autres systèmes est envisagée chez les patients immunisés (drépanocytaires).
- la réalisation d'une RAI post-transfusionnelle 1 à 3 mois après une transfusion, pour permettre de détecter au bon moment l'allo-immunisation post-transfusionnelle, et tenir compte d'éventuels anticorps à la prochaine transfusion, même si ceux-ci ont disparu du sérum du patient.
- un dossier transfusionnel bien tenu prend ici toute son importance.

2. Réaction fébrile non hémolytique

Physiopathologie

Il s'agit d'une réaction essentiellement liée à la présence d'anticorps anti-leucocytaires chez le receveur. L'allo-immunisation anti-leucocytaire, essentiellement des anti-HLA classe 1, est surtout fréquente chez les femmes multipares, mais elle peut aussi apparaître au décours des transfusions de plaquettes qui expriment les antigènes HLA classe 1.

Manifestations cliniques

Cette réaction se manifeste par des frissons, qui peuvent être violents et une hyperthermie. Elle survient souvent dès le début de la transfusion. Elle n'a pas de caractère de gravité. C'est un diagnostic d'élimination.

Prévention

Il n'existe aucune prévention particulière. La déleucocytation obligatoire des PSL a diminué l'incidence et l'intensité de cette réaction.

3. Absence de rendement transfusionnel plaquettaire lié à l'allo-immunisation antiplaquettaire

Physiopathologie

La cause majeure d'absence de rendement plaquettaire est la présence d'anti-HLA classe 1 chez le receveur. Ceci étant, une absence de rendement plaquettaire peut être la conséquence d'un état fébrile, d'une dose insuffisante de plaquettes, d'une incompatibilité ABO, même si ce critère n'est pas à respecter en première intention pour la transfusion de plaquettes. Le diagnostic est posé par la mise en évidence d'anti-HLA classe 1. Plus rarement, l'état réfractaire à la transfusion de plaquettes peut être dû à la présence d'anticorps anti-plaquettes spécifiques (système HPA pour Human Platelet Antigen).

Prévention

Du fait de l'extrême polymorphisme des antigènes HLA, il n'est pas possible de respecter la compatibilité HLA. En revanche, face à un état réfractaire, le patient pourra recevoir des concentrés de plaquettes d'aphérèse (CPA : issu d'un seul donneur), phénotypés HLA et compatibles. En effet, 2 types de produits sont disponibles : des mélanges de concentrés de plaquettes (MCP : issus de 5 donneurs), et des CPA. Les CPA seront donc indiqués pour les patients immunisés vis-à-vis du HLA et présentant une absence de rendement transfusionnel. En absence d'immunisation connue associée à un état réfractaire, MCP et CPA peuvent être utilisés indifféremment.

4. Allo-immunisation anti-HPA et purpura post-transfusionnel

Le purpura post-transfusionnel est associé à la production par le receveur d'anti-HPA1. Il se manifeste dans les 8 jours après une transfusion de plaquettes par la survenue brutale d'un purpura thrombopénique ecchymotique et pétéchial, avec, outre la destruction des plaquettes transfusées, la destruction des propres plaquettes du patient (thrombopénie $< 10.^{9}$/L). Ce syndrome a une physiopathologie non totalement élucidée. Cet accident est très rare.

5. Les réactions immunoallergiques

Ce sont des réactions associées aux transfusions et évocatrices d'une dégranulation des mastocytes et des basophiles. Elles sont fréquentes dans leurs formes mineures et sont caractérisées par l'hétérogénéité des manifestations qui peuvent donner des réactions

urticariennes, des bronchospasmes allant jusqu'au choc anaphylactique et à l'œdème de Quincke. Ces réactions sont précoces, récidivantes, elles ne s'accompagnent pas de fièvre. Seule la récidive peut être prévenue, par une prémédication antihistaminique, voire par la déplasmatisation des CGR et CP dans les formes graves. L'utilisation des nouveaux solutés de conservation pour les CP, à la place du plasma, aurait tendance à diminuer l'incidence de ces réactions

*6. Le TRALI (*Transfusion Related Acute Injury*)*

Cette réaction pulmonaire est classée dans les réactions immunologiques, mais il est important de signaler que le TRALI est beaucoup moins fréquent qu'une autre réaction pulmonaire, le TACO (*transfusion associated circulatory overload*), réaction de surcharge volémique. Cet accident est cependant sous-estimé.

Physiopathologie

Il est la conséquence de lésions de la barrière alvéolo-capillaire pulmonaire. Ce sont les polynucléaires du patient qui sont activés au contact de l'endothélium capillaire par un facteur apporté par la transfusion. Il peut s'agir d'anticorps anti-HLA ou anti-HNA (*Human Neutrophil Antigens)* du donneur, mais ceux-ci ne sont pas systématiquement retrouvés chez le donneur au cours de l'enquête. D'autres substances plasmatiques pourraient être en cause.

Le diagnostic

Il est clinique. La notion de délai d'apparition des manifestations, avant 6 heures, est primordiale. Le patient présente tachypnée, tachycardie, et hypoxémie. Le cliché de thorax montre un poumon blanc avec un index cardio-thoracique normal. La présence d'anticorps anti-HLA ou HNA du donneur et les antigènes correspondants chez le receveur confirment le diagnostic. Leur absence ne l'élimine pas.

Prévention

Cet accident est prévenu en amont, par l'exclusion du don de plaquettes et de plasma des femmes avec anti-HLA.

7. Réactions immunologiques plus rares

La réaction du greffon contre l'hôte post-transfusionnelle. Cette réaction exceptionnelle est la conséquence de cellules immunologiquement compétentes du donneur chez un receveur immunodéprimé (greffe de CSH) ou en cas de don intrafamilial. Sa prévention systématique dans ces situations est réalisée par l'irradiation des PSL.

L'immunisation anti-FVIII de l'hémophile A, est aussi une complication immunologique possible, ainsi que la très rare *incompatibilité protéique par anticorps anti-IgA* chez un receveur déficitaire en IgA sérique. La prévention de ce dernier cas nécessite la déplasmatisation des PSL.

B. Principaux accidents non immunologiques de la transfusion

Il s'agit principalement d'accidents infectieux, d'accidents de surcharge et d'accidents métaboliques. Les accidents de surcharge doivent être prévenus systématiquement. Les accidents bactériens – les plus fréquents des accidents infectieux et de très loin – sont particulièrement redoutés dans les transfusions de concentrés de plaquettes.

1. Accidents infectieux

Infections et maladies virales

- Le risque résiduel de contaminer un receveur de produits sanguins infectés par un virus faisant l'objet d'un test de dépistage et incluant pour les virus VIH-1, VHC et VHB un test de dépistage du génome viral (DGV) est estimé selon les calculs de Santé publique en France pour la période 2013–2015 à un cas sur cinq millions de dons (hépatite B) à trente-deux millions de dons (hépatite C), un sur trois millions pour le VIH. Ce risque est essentiellement lié à la possibilité de prélever un donneur contaminé à une phase très précoce de l'infection avec mutité biologique ou que le virus en cause présente des particularités génomiques diminuant les performances de détection (exemple : variants, mutants).
- Il est possible – en fonction de risques épidémiques particuliers (*West Nile Virus*, chikungunya, dengue, etc.) que d'autres virus soient transmis à partir du don d'un sujet asymptomatique ; en cas d'épidémie, ils sont recherchés. Les virus nus HVA, parvovirus B19 font l'objet d'un dépistage uniquement pour les dons de plasma pour le fractionnement afin d'éliminer les charges virales dépassant les capacités d'inactivation des procédés mis en œuvre pour la production des médicaments dérivés du sang (MDS).
- La prévention du risque infectieux est assurée en écartant du don les donneurs symptomatiques ou ayant présenté un historique infectieux ou de pratiques à risque lors de l'entretien médical pré-don. Les donneurs asymptomatiques infectés par un virus faisant l'objet d'un dépistage sont écartés lors de l'étape de la qualification Biologique des Dons.
- Des techniques d'atténuation pathogènes sont applicables lors de l'étape de préparation pour le plasma thérapeutique ou les concentrés de plaquettes, selon des décisions *ad hoc*.

Infections et maladies bactériennes

- Le risque d'infection par *Treponema pallidum* (agent de la syphilis) est prévenu par la recherche de la connaissance de cette infection lors de l'entretien pré-don et par le dépistage systématique des dons.
- Le risque de contamination des PSL (en particulier les concentrés plaquettaires) par des bactéries est le risque résiduel infectieux le plus fréquent ; exceptionnel avec les concentrés de globules rouges (CGR), il est rare mais non exceptionnel avec les CP, avec de nombreux types de germes à Gram négatif et positif.
- La prévention repose sur l'exclusion temporaire des candidats au don ayant présenté des signes cliniques pouvant être de nature infectieuse, ayant subi des soins dentaires, lors du prélèvement d'une antisepsie rigoureuse du point de ponction, du respect de la chaîne du froid, etc. et plus récemment par la mise en place pour les plaquettes de technique d'atténuation des pathogènes.

Infections et maladies parasitaires

- *Plasmodium spp*. et paludisme : le risque est très rare en raison d'une prévention spécifique.
- *Babesia microti* et autres *spp. :* exceptionnel en Europe.
- Risque en pays d'endémie : principalement la trypanosomiase (maladie de Chagas).

Agents non conventionnels

Les prions responsables de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) ou variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) sont réputés transmissibles par transfusion sanguine mais le risque semble infime et des mesures de précaution élargies sont prises.

2. Accidents de surcharge des transfusions massives ou itératives

Surcharge volémique

Pendant ou au décours immédiat de la transfusion, une surcharge circulatoire peut être due à une transfusion trop rapide et massive (surtout chez le receveur insuffisant cardiaque),

avec risque d'œdème pulmonaire aigu (OAP); le diagnostic différentiel principal est le TRALI (terrain, signes d'insuffisance cardiaque, données radiologiques, échographiques et biologiques) mais on recherche un exceptionnel infarctus du myocarde ou une embolie pulmonaire. Ce risque n'est pas rare et il est le plus souvent évitable – ce qui le rend inacceptable. Il représente la première cause de mortalité par accident transfusionnel. Sa prévention repose essentiellement, chez les patients à risque (insuffisants cardiaques, personnes âgées, etc.), sur la prescription d'un seul CGR à chaque fois avec réévaluation de l'indication pour une nouvelle prescription, sur une transfusion à débit lent avec une surveillance étroite. Une information des patients concernant la symptomatologie de l'OAP est indispensable, en particulier en cas de transfusion en hospitalisation de jour de façon à alerter lors du retour au domicile.

Surcharge en citrate

Risque de complication des transfusions massives, en raison des solutions anticoagulantes contenues dans les PSL, avec manifestations à type de paresthésies, de tremblements, de troubles du rythme cardiaque.

Surcharge en fer

À moyen et long terme, risque d'hémochromatose post-transfusionnelle chez les malades polytransfusés chroniques en CGR. La prévention repose sur le suivi de la ferritine ou du scanner hépatique et la décision de la mise en œuvre d'une chélation.

C. Principes de traçabilité et d'hémovigilance

1. Définition de la traçabilité

La traçabilité est «l'aptitude à retrouver l'historique, l'utilisation ou la localisation d'un article ou d'une activité au moyen d'une identification enregistrée». Il est donc nécessaire de mettre en place un processus d'acquisition d'informations à toutes les étapes du processus et avec toutes les informations enregistrables qui concourent à ce processus. Outre le fait que cette traçabilité transfusionnelle est fondamentale pour la qualité et la sécurité, elle est aussi réglementaire (obligatoire). Elle est le plus possible informatique même si quelques informations peuvent rester «papier» comme l'information du patient et la réalisation du contrôle ultime prétransfusionnel. Le lien «produits-patient» et les effets indésirables éventuels doivent impérativement être informatisés.

2. Hémovigilance

Champ de l'hémovigilance

L'hémovigilance s'étend sur toute la chaîne transfusionnelle (du donneur au receveur). Réglementaire et non dérogatoire, elle comprend «*l'ensemble des procédures de surveillance organisées depuis la collecte du sang et de ses composants (ainsi que les informations sur les incidents graves ou inattendus survenus chez les donneurs et le suivi épidémiologique de ceux-là) jusqu'au suivi des receveurs, en vue de recueillir et d'évaluer les informations sur les effets inattendus ou indésirables résultant de l'utilisation thérapeutique des produits sanguins labiles en vue d'en prévenir l'apparition*».

L'hémovigilance prévoit donc pour tout produit sanguin labile :

- le signalement de tout effet inattendu ou indésirable lié ou susceptible d'être lié à l'usage thérapeutique de ce produit, le recueil, la conservation et l'accessibilité des informations relatives à son prélèvement, à sa préparation, à son utilisation;
- l'évaluation et l'exploitation de ces informations en termes de prévention.

Organisation : le réseau d'hémovigilance

Il existe un réseau, défini réglementairement, de professionnels concourant à l'hémovigilance, à l'échelon de l'établissement de soins, de l'ETS référent, et de l'ARS (l'échelon national est

assuré par l'ANSM). Tous les acteurs du système de santé (professions médicales et paramédicales) sont cependant impliqués dans le fonctionnement de l'hémovigilance, car ils doivent impérativement déclarer sans délai un incident dès son constat ou dès qu'ils en ont connaissance – ce point est réglementaire, opposable et légal : s'y dérober constituerait un délit (pénal). L'information est portée si possible à l'échelon local ou à défaut à l'échelon ETS, lesquels assureront la déclaration selon les modalités prescrites.

Tout établissement de santé public ou privé qui transfuse doit se doter d'un correspondant officiel et déclaré d'hémovigilance, et tenir une commission *ad hoc* (CSTH ou SCSTH).

Missions pour les correspondants d'hémovigilance

Elles peuvent être synthétisées ainsi :

- la traçabilité ;
- les enquêtes ascendantes et descendantes ;
- la déclaration des incidents transfusionnels ;
- les investigations initiales en cas d'incident ou d'accident transfusionnel dans l'établissement ;
- la gestion du dossier transfusionnel du patient (obligatoire).

Rôles et missions des CSTH et SCSTH

- Mise en œuvre des règles d'hémovigilance (traçabilité, déclaration des incidents transfusionnels, information du patient).
- Coordination des actions d'hémovigilance (circuit de transmission des informations).
- Surveillance du fonctionnement du dépôt de sang (organisation, transport des PSL, etc.).
- Mise en place d'un programme de formation des professionnels de santé en matière de transfusion sanguine.
- « Reporting » (selon les prescriptions réglementaires).

Déclaration obligatoire des EIR (événements indésirables receveur)

- Toute personne qui a connaissance d'un effet inattendu ou indésirable lors de la transfusion d'un PSL ou chez un malade transfusé doit le déclarer.
- Cette obligation s'impose à l'ensemble du personnel de santé, en particulier aux infirmiers et infirmières, ainsi qu'aux sages-femmes.
- Ce signalement d'EIR doit être fait sans délai et au plus tard dans les huit heures :
  – au correspondant d'hémovigilance de l'établissement dans lequel a été administré le produit ;
  – au correspondant de l'ETS ;
  – par tous les moyens disponibles localement.

Explorations complémentaires

Quelle que soit la gravité de l'effet indésirable, il faudra réaliser :

- une analyse des causes ;
- un rapport complémentaire, parfois nécessaire dans le cas :
  – d'accidents immuno-hémolytiques ABO ou impliquant d'autres systèmes de groupes sanguins (recherche de stigmates d'hémolyse, test direct à l'antiglobuline démontrant la sensibilisation in vivo des globules rouges incompatibles, élution de l'anticorps coupable),
  – d'accidents bactériens (ou parasitaires) (hémoculture chez le patient, ensemencement du produit avec confrontation de génotypage bactérien en cas de positivité),
  – de TRALI,
  – de TACO,
  – d'incidents de la chaîne (ex-grade 0) : incident qui – à l'EFS ou dans l'établissement de soins ou à l'interface – n'a pas eu de conséquence pour le patient mais lui a fait courir un risque ne serait-ce que potentiel.

3. Incidents graves

Un incident grave est un incident survenant à n'importe quelle étape de la chaîne, susceptible d'affecter la sécurité ou la qualité de ce produit et d'entraîner des effets indésirables graves, incapacitants, nécessitant des soins, ou mortels.

4. Effets indésirables

Les effets indésirables (« donneur » comme « receveur ») sont classés selon les critères suivants :
grade 1 : non sévère ;

- grade 2 : sévère ;
- grade 3 : menace vitale immédiate ;
- grade 4 : décès.

Pour chaque déclaration d'effet indésirable, une analyse au cas par cas par le correspondant devra permettre d'établir le lien de causalité entre la transfusion de PSL et la survenue de l'effet indésirable. Les niveaux d'imputabilité sont classés selon les critères suivants :

- imputabilité 3, « certaine » : lorsque des éléments probants ne peuvent être mis en doute et permettent d'attribuer l'effet indésirable au don de sang ou de composant sanguin ;
- imputabilité 2, « probable » : lorsque les éléments d'appréciation disponibles incitent clairement à attribuer l'effet indésirable au don de sang ou de composant sanguin ;
- imputabilité 1, « possible » : lorsque les éléments d'appréciation disponibles ne permettent d'attribuer clairement l'effet indésirable ni au don de sang ou de composant sanguin ni à d'autres causes ;
- imputabilité 0, « exclue »/« improbable » : lorsque les éléments probants ne peuvent être mis en doute et permettent d'attribuer l'effet indésirable à d'autres causes que le don de sang ou de composants sanguins ou lorsque les éléments d'appréciation disponibles incitent clairement à attribuer l'effet indésirable à des causes autres que le don de sang ou de composants sanguins ;
- imputabilité NE (non évaluable) : lorsque les données sont insuffisantes pour évaluer l'imputabilité.

II. Prescrire une transfusion des dérivés du sang

A. En préalable : connaître les indications des transfusions de PSL

1. Indications de la transfusion de CGR

- L'indication se pose devant une anémie soit aiguë (déglobulisation par destruction ou hémorragie), soit chronique. Dans le cas de l'anémie aiguë, deux facteurs sont à prendre en considération : le déficit volémique (désamorçage de la pompe cardiaque) et l'hypoxie des tissus, dont le cerveau et le cœur. Dans un contexte d'hémorragie massive post-traumatique se posent, en complément, les indications de plasma et plaquettes.
- L'objectif de la transfusion de CGR est d'apporter de l'oxygène dans les tissus, qui n'est délivré que par l'hémoglobine, à la suite d'un passage de l'état ferrique à l'état ferreux d'un atome de fer. La transfusion de CGR corrige le déficit en hémoglobine. Le déficit isolé en fer n'est pas une indication transfusionnelle. Une bonne oxygénation du patient est nécessaire en parallèle à la transfusion.
- Sans qu'il y ait de réel consensus clinique, on considère qu'un sujet adulte ayant plus de 10 g/dl d'hémoglobine ne sera pratiquement jamais transfusé, et il le sera très probablement s'il a moins de 6 g/dl. Cependant, en dehors de la valeur de l'hémoglobine, il faut tenir

compte de l'état clinique et de la pathologie responsable de l'anémie. Les valeurs seuils sont différentes chez l'enfant, le sujet âgé, les patients atteints d'hémopathies ou d'hémoglobinopathies, en insuffisance rénale ou coronarienne. La tolérance de l'anémie est très dépendante de sa rapidité d'apparition. Le volume de CGR à transfuser devra être calculé en fonction du taux d'hémoglobine à atteindre, dépendant du volume sanguin du sujet.

- Précautions immuno-hématologiques et immunologiques :
  - la compatibilité (pas nécessairement l'identité) ABO est systématiquement respectée et la compatibilité RH1 (RhD) est respectée pour autant que de possible compte tenu du pouvoir immunogène de cet antigène.
  - la compatibilité RH (D, C, E, c, e)-KEL (K) est obligatoire chez la fillette et la femme en âge de procréer afin de préserver un avenir obstétrical et est recommandée chez les sujets polytransfusés, notamment ceux atteints d'hémoglobinopathies afin de préserver un avenir transfusionnel.
  - la compatibilité dans le phénotype étendu (Duffy, Kidd et Ss) est réalisée en cas d'allo-immunisation vis-à-vis de ces antigènes
  - l'épreuve de compatibilité au laboratoire (CGR compatibilisés) est obligatoire pour les sujets allo-immunisés et systématique chez les drépanocytaires que leur RAI apparaisse positive ou négative.

Enfin doivent être posées les indications concernant les autres transformations (irradiation, déplasmation, globules rouges de moins de 5 jours en contexte fœtal ou néonatal).

Il convient de noter que les produits CMV négatifs n'existent plus depuis que la déleucocytation a démontré son efficacité de prévention vis-à-vis de ce virus intracellulaire.

2. Indications de la transfusion de CP

La transfusion de plaquettes est soit prophylactique, soit thérapeutique. Les seuils font l'objet de discussions fréquentes et évolutives.

En oncohématologie, la transfusion *prophylactique* est de règle lorsque le nombre de plaquettes est inférieur à 10 giga/l ou 20 giga/l dans certaines situations.

En ce qui concerne la transfusion de plaquettes à titre *thérapeutique*, le risque hémorragique existe en dessous de 100 giga/L. Des facteurs associés (infection, antibiothérapie, chimiothérapie) peuvent accroître ce risque. La transfusion de plaquettes est recommandée en cas d'intervention ophtalmologique ou neurologique à partir de 80–100 giga/L. Pour des gestes invasifs, la transfusion sera indiquée en cas de thrombopénie inférieure ou égale à 50 giga/L. Les CP délivrés précisent le nombre de plaquettes sur la poche ; la quantité sera adaptée au besoin estimé du patient. Les transfusions de CP se font de préférence en compatibilité ABO (et si possible RH1 notamment en cas d'absence d'immunodépression profonde où le non-respect de la compatibilité RH1 doit faire discuter une immunoprophylaxie anti-RH1). En dehors d'une immunisation, on ne tient pas compte du groupe HLA ou HPA. L'efficacité plaquettaire doit être suivie cliniquement et biologiquement. Enfin, comme pour les CGR, doivent être posées les indications concernant les autres transformations (irradiation, déplasmation). De même les produits CMV négatifs n'existent plus depuis que la déleucocytation a démontré son efficacité de prévention vis-à-vis de ce virus.

3. Indications de la transfusion de PFC

- Le PFC est délivré en cas de :
  - coagulopathie de consommation grave avec effondrement du taux de tous les facteurs de coagulation ;
  - hémorragie aiguë avec déficit global des facteurs de la coagulation ;
  - déficit complexe rare en facteur de la coagulation lorsque les fractions coagulantes correspondantes ne sont pas disponibles ;
  - échange plasmatique dans le purpura thrombotique thrombocytopénique et la micro-angiopathie thrombotique ou le syndrome hémolytique et urémique.

- En cas de choc hémorragique, des transfusions de CGR, de CP et de PFC doivent être alternées, et ajustées l'état clinique.
- L'*efficacité* de la transfusion de PFC doit être jugée cliniquement et biologiquement.

Le déficit isolé de facteur de la coagulation pour lequel il existe un MDS n'est en aucun cas une indication de PFC. De même, le remplissage n'est jamais une indication de PFC : cela représente une faute thérapeutique.

4. Indication de la transfusion de concentrés de granulocytes

- Cette indication est exceptionnelle et posée devant des cas de déficit immunitaire avec infections gravissimes, résistant à l'antibiothérapie.
- Les concentrés de granulocytes sont de manipulation complexe sur tout l'ensemble de la chaîne transfusionnelle. Ils doivent être irradiés.

B. Prescrire la transfusion

- Cela nécessite de :
  - disposer des éléments cliniques (dont les antécédents transfusionnels) et biologiques obligatoires nécessaires à l'indication ;
  - informer le patient de la possibilité ou de la décision d'une transfusion sanguine et tracer l'information dans le dossier transfusionnel du patient : un document d'information peut être remis à cette occasion ; recueillir obligatoirement le consentement du patient ou de son représentant légal, et tracer dans le dossier transfusionnel ;
  - garder la trace écrite du consentement, du refus ou de l'impossibilité d'informer le patient.
- La prescription est effectuée par un médecin identifié comme le médecin prescripteur, qui :
  - s'assure de l'information éclairée du malade ;
  - vérifie l'exécution et les résultats du bilan prétransfusionnel ;
  - joint les documents obligatoires de groupages sanguins valides (en leur absence, achemine les échantillons de sang permettant d'effectuer ces analyses) ;
  - rédige une ordonnance nominative comportant l'identification du patient, du service de soins, le nom et la signature du médecin prescripteur ; la nature et le nombre de produits demandés, les qualifications et transformations souhaitées ; la date de la prescription, la date et l'heure prévue de la transfusion, ainsi que l'indication de la transfusion pour les PFC, le degré d'urgence, le poids du patient et la numération plaquettaire du jour pour prescriptions de plaquettes.

N.B. : Les examens pré transfusionnels obligatoires et valides doivent être connus. Avant toute transfusion il convient de disposer de deux déterminations ABO-RH1 (D), d'un résultat de phénotype RH(C, E, c, e)-KEL1 (K) et d'une RAI réalisée sur un échantillon de moins de 72 heures (éventuellement étendu à 21 jours en absence de transfusion ou d'accouchement dans les 6 mois précédents attesté par un médecin).

C. Délivrance de la prescription

Après la prescription, les PSL seront délivrés par le site transfusionnel ou le dépôt de délivrance au vu de :

- l'ordonnance signée du médecin ;
- les résultats des examens immuno-hématologiques, intégrés par voie informatique et sur présentation des documents de groupage sanguin valides ;

- la RAI valide (de moins de 72 heures sauf protocole vingt et un jours);
- la vérification d'un protocole transfusionnel particulier : irradiation, autres transformations/ préparations secondaires, allogreffe de CSH (cellules souches hématopoïétiques), etc.

La délivrance conforme comportera :

- les PSL placés dans un sac étanche et conditionnés pour le transport à la température *ad hoc*;
- le retour des documents transfusionnels;
- la fiche de délivrance (FD) horodatée (date et heure de réception de l'ordonnance, date et heure de délivrance des produits), dont un double devra être retourné, complété, pour assurer la traçabilité (sauf en cas de traçabilité informatique).

D. Réalisation de l'acte transfusionnel

- Vérification à réception de la destination du « colis », de la conformité de la livraison (« vérification du colis ») puis de la conformité des produits livrés.
- Mise en place de la transfusion dans les meilleurs délais sans dépasser le délai de 6 heures.
- S'assurer de la disponibilité des documents nécessaires à la traçabilité : prescription du PSL, fiche de délivrance, dossier transfusionnel, documents indispensables à la réalisation de l'acte transfusionnel (groupe, RAI, etc.), documents antérieurs éventuels.
- Ouverture d'un dossier transfusionnel, selon la procédure locale.
- Vérifications prétransfusionnelles au lit du malade (unité de lieu, de temps et d'action), en deux étapes :
  - pour tous les PSL :
    - identification précise du patient, si possible par une question ouverte,
    - contrôles ultimes de concordance,
    - concordance avec l'identité du patient notée sur l'ordonnance, la FD et le document de groupage sanguin,
    - concordance du groupe sanguin mentionné sur le document de groupage sanguin du malade avec celui mentionné sur l'étiquette du produit,
    - concordance des données d'identification du produit notées sur l'étiquette avec celles de la FD, contrôle de la péremption du PSL;
  - en plus, pour les CGR : contrôle ultime de la compatibilité biologique ABO sur dispositif spécifique permettant de confronter les résultats obtenus avec le sang du patient et sang de la tubulure de la poche de CGR.
- Pose de la transfusion sous la responsabilité d'un médecin identifié comme médecin transfuseur de proximité qui doit pouvoir se rendre immédiatement sur place, après la mesure des paramètres que sont la tension artérielle, le pouls et la température.
- *Cas particulier de l'urgence vitale* : le degré de l'urgence doit être mentionné sur l'ordonnance de prescription des PSL :
  - urgence vitale immédiate : si absence de groupe, délivrance sans délai de CGR non isogroupe = O RH : –1 (D négatif) KEL : –1 (K négatif) chez les femmes en âge de procréer et O RH : 1 (D positif) KEL : –1 (K négatif) chez tous les autres patients avant la connaissance des résultats des examens réglementaires. Dans cette situation, les résultats d'une RAI ne sont pas nécessaires. En revanche, avant la pose de la transfusion, il faut effectuer les prélèvements afin de réaliser les examens d'immuno-hématologie; pour le plasma : plasma AB;
  - urgence vitale : pas de RAI disponible, délivrance de CGR isogroupes ou compatibles dans un délai inférieur à 30 minutes, avec deux déterminations de groupe sanguin ABO RH-KEL1, avant la connaissance des résultats de la RAI;
  - urgence « relative » : nécessité de groupe sanguin ABO RH-KEL1 et RAI conformes, délivrance de CGR isogroupes ou compatibles dans un délai de deux à trois heures.

III. Appliquer les mesures immédiates en cas de transfusion mal tolérée

A. En préalable : gestes qui s'imposent après toute transfusion

1. Surveillance du malade

- Suivi post-transfusionnel clinique et biologique (vigilance pour les signes d'appels hémolytiques et infectieux).
- Surveiller activement toute survenue d'événement indésirable receveur (EIR) et/ou événement indésirable grave receveur (EIGR).
- Information au malade de la nature et de la quantité des PSL reçus (et/ou des MDS).
- Inscription en clair dans le dossier transfusionnel du patient.
- Courrier au médecin du parcours de soins.
- Prescription post-transfusionnelle : les textes actuels imposent une RAI de contrôle entre un mois et trois mois après la transfusion pour rechercher une allo-immunisation. À l'appréciation du médecin, un patient peut justifier d'un suivi sérologique. Dans tous les cas de positivité, le médecin ayant en charge le patient doit alerter sans délai le correspondant d'hémovigilance de l'établissement de soins afin d'établir une FEIR (fiche d'effet indésirable receveur) et d'initier l'enquête transfusionnelle.
- Surveillance d'une iatrogénie à long terme : hémochromatose, maladie infectieuse transmissible.

2. Signalement

Pour chaque effet indésirable ou incident, signaler l'événement au correspondant d'hémovigilance de l'établissement de soins, qui remplira une FEIR, même si l'imputabilité est incertaine.

B. Signes d'intolérance

Les signes possibles traduisant la mauvaise tolérance d'une transfusion sont variés et non pathognomoniques. Tout signe d'intolérance doit être pris au sérieux et impose de renforcer la surveillance.

Parmi les signes les plus fréquents, les signes inflammatoires : hyperthermie avec ou sans frissons, allergies, signes cardiorespiratoires, intolérance digestive, choc ou décompensation, hémorragie, douleurs en particulier thoraciques ou lombaires.

L'observation d'un ou plusieurs de ces signes impose :

- l'*arrêt immédiat* de la transfusion et le *maintien* d'une voie d'abord pour la perfusion d'un soluté ;
- l'appel du médecin de proximité et si besoin du conseil transfusionnel de l'ETS référent ;
- l'examen clinique ;
- la mise en place des mesures thérapeutiques immédiates (réanimation) ;
- l'envoi des poches (en cours de transfusion, déjà transfusées), des tubes de sang disponibles et des dispositifs de contrôle ultime effectués, selon la procédure locale – qui doit être connue – pour bilan d'effet indésirable ;
- la déclaration d'hémovigilance selon la procédure en place.

Principaux accidents transfusionnels

- Ils doivent être expliqués aux malades (futurs transfusés ou transfusés possibles) de manière claire et intelligible, sans exagération ni banalisation.
- Bien que rares en comparaison des accidents nosocomiaux en général, les accidents sérieux ou graves liés à la transfusion sanguine sont de quatre ordres principaux : immunologiques, infectieux, de surcharge et métaboliques. Pour chaque catégorie, les accidents sont immédiats (aigus), différés ou chroniques.
- Parmi les complications immunologiques, on redoute l'exceptionnel et dramatique accident ABO, la détresse respiratoire aiguë liée à la transfusion (TRALI) et certaines (très rares) réactions allergiques/anaphylactiques; la réaction de greffon *versus* hôte (GVH) transfusionnel est exceptionnelle. La plupart des autres réactions immunologiques sont soit inflammatoires (aiguës), soit liées à des allo-immunisations vis-à-vis d'antigènes le plus souvent présents sur les cellules du donneur et absents sur celles du receveur (différées).
- Les complications infectieuses aiguës sont rarement virales et plus souvent bactériennes (devrant devenir beaucoup plus rares depuis la mise en place d'un processus d'atténuation des pathogènes pour les CP) voire parasitaires. Les complications virales chroniques sont devenues exceptionnelles grâce aux mesures de sélection médicale des donneurs et de qualification biologique et génomique virale des dons pour les principaux virus : le risque résiduel est d'une occurrence pour plusieurs millions de transfusions.
- Les accidents de surcharge volémique sont possibles et à prévenir chez le sujet fragile.

Points clés

- La transfusion sanguine concerne environ 500 000 patients par an (500 000 patients reçoivent des MDS).
- Toute transfusion ou injection de MDS n'est possible que parce que des donneurs bénévoles l'ont rendue possible.
- Toute la chaîne transfusionnelle – du donneur au receveur – reçoit une traçabilité complète et exhaustive et est surveillée par divers systèmes redondants; tout dysfonctionnement est *a priori* détectable et fait l'objet d'une déclaration et de la mise en place de mesures correctives.
- La transfusion et la chaîne transfusionnelle bénéficient de procédures de sécurité et de qualité robustes.
- La transfusion sanguine est cependant la rencontre de systèmes biologiques différents entre un produit donné et un receveur; on s'attache à rendre ces systèmes compatibles pour éviter ou limiter les complications immunologiques sévères. Les principales complications en termes de fréquence sont en effet immunologiques. Les complications infectieuses sont rares (bactériennes) ou exceptionnelles (infections par les virus classiquement transmissibles par voie sanguine).
- Les complications de la transfusion sont rares mais elles doivent avoir été expliquées préalablement au patient (explication tracée après le recueil également explicite du consentement et avant l'ouverture d'un dossier transfusionnel).
- Toute la procédure de la chaîne transfusionnelle – du groupage à la prescription, puis de l'entourage de l'acte transfusionnel jusqu'à la surveillance post-transfusionnelle – doit être connue et être scrupuleusement respectée; l'acte transfusionnel doit être surveillé; tout signe d'intolérance doit alerter et faire rechercher une aide spécialisée; tout événement doit impérativement être déclaré selon les procédures, qui doivent être connues.
- Aucune question avant d'initier un acte transfusionnel ou en cas de doute pendant sa réalisation ne doit rester sans réponse : un conseil médical transfusionnel est obligatoirement mis en place par l'ETS référent, 24 heures/24 – y recourir peut éviter une erreur potentiellement fatale.
- Les indications des produits transfusés, les seuils et les cibles peuvent différer selon les pathologies primitives ou causales et selon l'état du patient (âge, grossesse, etc.); se référer soit aux recommandations de l'ANSM/HAS, soit aux conférences de consensus professionnels ou aux sociétés savantes des disciplines.
- Les conditions de groupage sanguin et de RAI doivent être intégrées comme réflexes et surtout doivent être suivies à la lettre, sans dérogation, de même que la réalisation du contrôle ultime prétransfusionnel pour les CGR.
- En cas de doute, consulter et déclarer, même par excès.


This page intentionally left blank

IV

Entraînement


This page intentionally left blank

CHAPITRE
26
Dossiers progressifs

Énoncés et questions

Dossier progressif 1

Une femme de 41 ans est admise aux urgences devant un tableau d'asthénie, de palpitations et de dyspnée. À l'examen clinique, on observe une tachycardie (110/min) avec souffle systolique. L'interrogatoire retrouve une perte de poids de 3 kg en 4 mois. Elle ne prend pas de médicament au long cours, n'a pas d'enfant, ni de régime particulier. Sa mère est d'origine antillaise.

Question 1
Quels examens paracliniques pouvez-vous prescrire pour explorer la maladie de votre patient ?
A Ionogramme sanguin.
B Numération - formule sanguine.
C Bilan d'hémostase (TP, TCA).
D Bilan enzymatique hépatique.
E Dosage bêta-hCG.

Question 2
Le résultat de la numération sanguine est hémoglobine 4,4 g/dl, VGM 53,8 fl, CCMH 28,6 g/dl, TCMH 15,4 pg, leucocytes 5,9 G/l (formule sanguine normale) et plaquettes 774 G/l montrant :
A Une polyglobulie.
B Une anémie normocytaire.
C Une anémie microcytaire.
D Une leucocytose.
E Une thrombocytose.

Question 3
Quel examen de première intention prescrivez-vous pour établir le diagnostic ?
A Le dosage du fer.
B Le dosage de la ferritine.
C Le dosage de la transferrine.
D Le dosage de l'hepcidine.
E Le dosage de l'hémosidérine.

Question 4
La ferritine est à 3 μg/l (normales de 20 à 200) orientant le diagnostic vers :
A Une thalassémie.
B Une porphyrie.
C Une inflammation chronique.
D Une anémie par carence martiale.
E Une anémie par carence en folates.

Question 5
Au vu de la carence martiale, quel(s) examen(s) complémentaire(s) vous semble(nt) pertinent(s)
A Électrophorèse de l'hémoglobine.
B Dosage du fer.
C Dosage de la transferrine.
D Dosage des réticulocytes.
E Aucune des 4 propositions.

Question 6
Quelles sont les bases du traitement de cette patiente ?
A Transfusion sanguine.
B Fer en injection intraveineuse.
C Fer par voie orale.
D Vitamine 86.
E Folates.

Question 7
La prise de fer par voie orale est associée avec des effets secondaires fréquents.
Quels sont-ils ?
A Selles noires.
B Langue noire.
C Nausées.
D Diarrhées.
E Constipation.

Question 8
Quelle est la durée minimale de traitement par fer par voie orale ?
A Une semaine.
B Deux semaines.
C Un mois.
D Quatre mois.
E Un an.

Question 9
Le critère d'arrêt du traitement par fer par voie orale est :
A La normalisation du fer.
B La normalisation de l'hémoglobine.
C La normalisation de la ferritine.
D La normalisation des réticulocytes.
E La normalisation du VGM.

Question 10
Quelles sont les étiologies de carence martiale à rechercher ?
A Atteinte digestive.
B Atteinte gynécologique.
C Carence d'apport.
D Carence d'absorption.
E Anticorps anti-ferritine.

Question 11
Après 4 mois de traitement, le résultat de la numération sanguine est hémoglobine 11,4 g/dl, VGM 70,8 fl, leucocytes 6,2 G/l (formule sanguine normale) et plaquettes 374 G/l montrant :
A Une correction totale de la numération.
B Une anémie microcytaire persistante.
C Une anémie normocytaire persistante.
D Une microcytose persistante.
E Une thrombocytose.

Question 12
Afin d'interpréter ce dernier résultat, quels sont les deux examens qui vous semblent pertinents ?
A Électrophorèse de l'hémoglobine.
B Dosage du fer.
C Dosage de la transferrine.
D Dosage des réticulocytes.
E Dosage de la ferritine.

Dossier progressif 2

Un étudiant de 21 ans sans antécédent a une altération de l'état général depuis 8 jours, associée à une fièvre à 39,6 °C et une angine rouge. À l'examen clinique, vous notez des adénopathies cervicales bilatérales indolores axillaires modérées et une rate palpable de 3 cm. À l'interrogatoire, il indique avoir eu de relations homosexuelles dans les 6 derniers mois.

Question 1
Devant cette présentation clinique, vers quelle étiologie vous orientez-vous en premier ?
A Un cancer.
B Une hémopathie maligne.
C Une infection.
D Un syndrome dysimmunitaire.
E Aucune de ces propositions.

Question 2
Quel examen biologique semble le plus pertinent pour explorer la maladie de votre patient ?
A Bilan d'hémostase (TP, TCA).
B Bilan hépatique enzymatique (ASAT, ALAT, gamma - GT, PAL).
C Ferritine.
D Numération - formule sanguine.
E Ionogramme sanguin.

Question 3
Vous avez prescrit un hémogramme dont la numération est la suivante : hématies 5,1 T/L, hématocrite 43,7 %, hémoglobine 14 g/dl, VGM 85 fl, CCMH 32 %, TCMH 28 pg, leucocytes 15 G/l, plaquettes 160 G/l.
Les résultats montrent :
A Une anémie hyperchrome normocytaire.
B Une anémie hypochrome normocytaire.
C Une anémie normochrome normocytaire.
D Une anémie normochrome macrocytaire.
E Aucune de ces propositions.

Question 4
Les résultats de la numération (hématies 5,1 T/L, hématocrite 43,7 %, hémoglobine 14 g/dl, VGM 85 fl, CCMH 32 %, TCMH 28 pg, leucocytes 15 G/l, plaquettes 160 G/l) montrent également :
A Une leucocytose.
B Une leucopénie.
C Une numération normale.
D Une thrombocytose.
E Une thrombopénie.

Question 5
La formule sanguine précise la leucocytose : polynucléaires neutrophiles 4,35 G/l, polynucléaires éosinophiles 0,15 G/l, polynucléaires basophiles 0,15 G/l, lymphocytose 6 G/l, monocytes 1,35 G/l, présence de 20 % de cellules mononucléées hyperbasophiles.
La formule montre :
A Une lymphocytose.
B Une monocytopénie.
C Une monocytose.
D Une neutropénie.
E Une polynucléose.

Question 6
Que représentent les 20 % de cellules mononucléées hyperbasophiles ?
A Des blastes.
B Des lymphocytes T activés.
C Des monocytes activés.
D Des précurseurs des polynucléaires.
E Aucune des 4 propositions.

Question 7
À ce stade, quelle est votre principale hypothèse diagnostique au regard des informations cliniques et biologiques disponibles ?
A Syndrome infectieux lié à un streptocoque.
B Syndrome infectieux lié au cytomégalovirus.
C Syndrome infectieux lié au virus EBV.
D Syndrome infectieux lié au virus VIH.
E Syndrome mononucléosique.

Question 8
Afin de vérifier votre hypothèse diagnostique de syndrome mononucléosique, quels examens complémentaires en première intention sont à réaliser en fonction du contexte clinique :
A Sérologie du virus de la grippe.
B Sérologie du virus CMV.
C Sérologie du virus EBV.
D Sérologie du virus HIV.
E Sérologie du virus HSV.

Question 9
Les sérologies réalisées donnent les résultats suivants : la sérologie HIV est négative, la sérologie CMV est IgG+ IgM –, la sérologie EBV est VCA IgG+ VCA IgM+ EBNA IgG –. Ces résultats indiquent :

A Une infection ancienne du virus CMV.
B Une infection récente du virus CMV.
C Une infection ancienne du virus EBV.
D Une infection récente du virus EBV.
E Une infection récente du virus HIV.

Question 10

Quel est votre diagnostic final au regard des informations cliniques et biologiques disponibles ?
A Mononucléose infectieuse.
B Primo-infection à CMV.
C Primo-infection à EBV.
D Primo-infection à HIV.
E Primo-infection à HSV.

Question 11

Quel est le traitement que vous allez instaurer chez votre patient ?
A Amoxicilline.
B Anti-inflammatoire non stéroïdien.
C Repos de 3 semaines.
D Ganciclovir.
E Paracétamol.

Question 12

Quelle est l'évolution classique de la mononucléose infectieuse ?
A Évolution en leucémie aiguë.
B Évolution en lymphome de Burkitt.
C Favorable après traitement antiviral.
D Guérison spontanée en quelques semaines.
E Persistance de l'infection virale sans guérison.

Dossier progressif 3

Anne, 13 ans, est scolarisée en cinquième, et pratique la natation. Elle est réglée depuis un an, et depuis quelques mois elle se plaint d'une asthénie qui se majore et s'accompagne d'une dyspnée d'effort. À l'examen clinique vous trouvez une pâleur cutanéo-muqueuse, une tension artérielle à 100/70 mm Hg, des ongles particulièrement fragiles, des cheveux secs et cassants. À l'interrogatoire, elle vous rapporte des méno-métrorragies.

Question 1

Quel(s) examen(s) biologique(s) prescrivez-vous ?
A Hémogramme.
B Ferritine.
C Récepteur soluble à la transferrine.
D CRP.
E TP, TCA.

Question 2

Les résultats du bilan biologique sont les suivants :

Hématies	4,5 T/L
Hémoglobine	8,0 g/dl
Hématocrite	30 %
VGM	66 fL
CCMH	30,7 g/dl
Plaquettes	300 G/l
Leucocytes	7,8 G/l
Polynucléaires neutrophiles	70 %
Polynucléaires éosinophiles	1 %
Polynucléaires basophiles	1 %
Lymphocytes	24 %
Monocytes	4 %
Réticulocytes	45 G/l
TP	100 %
TCA	1,40
Ferritine	5 µg/l
CRP	7 mg/l

Parmi les interprétations suivantes du bilan biologique, quelle(s) est (sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?
A Anémie normocytaire normochrome régénérative inflammatoire.
B Anémie microcytaire hypochrome arégénérative par carence martiale.
C Anémie d'origine centrale
D Anémie d'origine immunologique.
E TP et TCA normaux.

Question 3

Quel(s) examen(s) clinique(s) et complémentaire(s) prescrivez-vous en première intention pour explorer les méno-métrorragies de la patiente ?
A Palpation abdominale.
B Toucher vaginal.
C Échographie pelvienne.
D Frottis cervico-vaginal.
E Hystéroscopie.

Question 4

L'examen gynécologique est sans particularité. Afin de traiter la carence martiale, Anne est supplémentée en fer (sulfate ferreux, 80 mg par jour). Trois mois plus tard, à la fin de son traitement, le bilan de biologique de contrôle est le suivant : hémoglobine = 14,0 g/l, plaquettes = 200 G/l, TCA = 1,40 et ferritinémie = 120 µg/l. Anne se plaint toujours de ménorragies qui sont handicapantes car elle a dû arrêter la natation. À l'interrogatoire, elle rapporte une adénoïdectomie compliquée d'une hémorragie, traitée par cautérisation à l'âge de 7 ans. De plus, sa mère présente des épistaxis à répétition et des ménorragies soulagées par une contraception œstroprogestative, et sa petite sœur a subi une extraction dentaire compliquée d'une hémorragie.
Parmi les propositions suivantes, quelle(s) hypothèse(s) diagnostique(s) proposez-vous devant l'allongement du TCA de la patiente ?
A Déficit en facteur de la voie endogène de la coagulation.
B Anomalie de l'hémostase primaire.
C Déficit en inhibiteur de la coagulation (antithrombine, protéine C et protéine S).
D Hémoglobinopathie.
E Vascularite.

Question 5

Parmi les examens biologiques suivants, quel(s) examen(s) complémentaire(s) prescrivez-vous ?

A Dosage des inhibiteurs de la coagulation (antithrombine, protéine C et protéine S).
B Dosage des facteurs de la voie endogène de la coagulation (facteurs VIII, IX, XI, XII).
C Dosage du facteur Willebrand (antigène et activité).
D Temps d'occlusion plaquettaire sur PFA 100.
E Temps de saignement.

Question 6

Les résultats du bilan biologique prescrit sont les suivants :

TP	100 %
TCA (M/T)	1,40
Fibrinogène	2,30 g/l
Facteur VIII	25 %
Facteur IX	100 %
Facteur XI	100 %
Facteur XII	100 %
Facteur Willebrand – VWF : Ag (antigène) – VWF : RCo (activité cofacteur de la ristocétine)	 23 % 20 %
Temps d'occlusion plaquettaire sur PFA-100 – Collagène + épinéphrine – Collagène + ADP	 > 300 s > 300 s

Parmi les interprétations suivantes du bilan biologique de la patiente, quelle(s) est(sont) la(es) proposition(s) exacte(s) ?

A Bilan d'hémostase normal.
B Hémophilie A.
C Hémophilie B.
D Anomalie de l'hémostase primaire.
E Maladie de Willebrand.

Question 7

Les résultats des examens complémentaires réalisés dans le cadre d'une consultation d'hémostase spécialisée sont en faveur d'une maladie de Willebrand de type 1 (déficit quantitatif partiel en facteur Willebrand) ; la patiente est de groupe sanguin O.

Parmi les propositions suivantes, la(les)quelle(s) est(sont) exacte(s) ?

A La maladie de Willebrand est la maladie constitutionnelle de l'hémostase la plus fréquente.
B La maladie de Willebrand est liée à un déficit qualitatif ou quantitatif en facteur Willebrand.
C Les sujets de groupe O ont des taux plus élevés de facteur Willebrand que les sujets de groupe non O.
D Les taux de facteur Willebrand augmentent au cours de la grossesse.
E La maladie de Willebrand est récessive liée à l'X.

Question 8

Quelle(s) est(sont) la(les) manifestation(s) clinique(s) en faveur d'une anomalie de l'hémostase primaire ?

A Ecchymoses.
B Épistaxis.
C Gingivorragies.
D Hémarthrose.
E Ménorragies.

Question 9

Quel(s) traitement(s) peu(ven)t être proposé(s) dans la maladie de Willebrand ?

A Desmopressine (DDAVP) par voie intranasale.
B Desmopressine (DDAVP) par voie intramusculaire.
C Acide tranexamique.
D Plasma frais congelé.
E Concentrés plasmatiques de facteur Willebrand humain.

Question 10

Quelques années plus tard, à l'âge de 20 ans, Anne consulte aux urgences pour céphalées. Le diagnostic retenu est celui de migraine sans aura.

Quel(s) traitement(s) peu(ven)t être proposé(s) pour soulager les crises migraineuses de cette patiente ?

A Anti-inflammatoires non stéroïdiens.
B Aspirine.
C Paracétamol.
D Triptans.
E Dérivés de l'ergot.

Question 11

Quelques années plus tard, à 23 ans, Anne envisage une grossesse et arrête sa contraception orale. La grossesse se déroule sans problème particulier.

À 40 SA, Anne entre en travail spontanément. Son bilan d'hémostase est le suivant : facteur VIII = 45 %, VWF : Ag = 43 % et VWF : RCo = 40 %. L'accouchement est encadré sous couvert de concentrés de facteur Willebrand 2 000 UI/j pendant 2 jours puis 1 000 UI/j pendant 5 jours.

Quelle(s) précaution(s) faut-il prendre lors de l'accouchement de cette patiente, et en post-partum ?

A Péridurale strictement contre-indiquée.
B Péridurale après l'injection de concentrés de facteur Willebrand.
C Utilisation de forceps et de ventouse contre-indiquée.
D Accouchement par voie basse.
E Retour à domicile sous acide tranexamique.

Question 12

L'accouchement se passe bien, Anne donne naissance à une petite fille de 3 200 g.

Quel(s) est (sont) le(s) mode(s) de transmission génétique de la maladie de Willebrand constitutionnelle ?

A Le plus souvent autosomique dominant.
B Parfois autosomique récessif.
C Récessif lié à l'X.

D Toujours autosomique récessif.
E Toujours autosomique dominant.

Question 13

Le syndrome de Willebrand acquis mime les signes clinico-biologiques de la maladie de Willebrand constitutionnelle.
Quel(s) argument(s) est (sont) en faveur d'un syndrome de Willebrand acquis ?
A La survenue chez un patient âgé.
B D'autres cas de déficit en facteur Willebrand dans la famille.
C L'absence d'antécédents familiaux de déficit en facteur Willebrand.
D L'existence d'une thrombopénie.
E La prise d'antivitamines K.

Question 14

Quelle(s) est (sont) la(les) pathologie(s) favorisant l'apparition d'un syndrome de Willebrand acquis ?
A Gammapathie monoclonale.
B Rétrécissement aortique serré.
C Cancer.
D Diabète non insulinodépendant.
E Accident vasculaire cérébral.

Question 15

Parmi les propositions suivantes relatives à l'hémophilie A, quelle(s) proposition(s) est (sont) exacte(s) ?
A Déficit en facteur IX de la coagulation.
B Transmission autosomale récessive.
C Présence d'hémarthrose dans les formes sévères.
D Gravité du syndrome hémorragique corrélé à la sévérité du déficit en facteur VIII.
E Traitement substitutif par facteur VIII plasmatique ou recombinant.

Dossier progressif 4

Monsieur Z., né en 1941 se présente à votre consultation, car il se dit discrètement plus fatigué depuis quelques mois. Ses antécédents sont marqués par une polyarthrite rhumatoïde séronégative, traitée depuis 10 ans par des anti-inflammatoires non stéroïdiens lors des crises douloureuses, et une hypertrophie bénigne de prostate traitée depuis 4 ans par 1 comprimé d'alfuzosine (Xatral®) par jour. Il est veuf, retraité de l'éducation nationale, et à un fils en bonne santé.
Sur le plan clinique, il est en bon état général malgré une certaine fatigue, qui ne limite cependant pas dans ses activités (Performans status = 1). Son examen clinique est par ailleurs normal.
Il a effectué un hémogramme dont les résultats sont :

- Leucocytes 4×10^9/L ;
- Polynucléaires neutrophiles 86,5 % ;
- Polynucléaires éosinophiles 0,6 % ;
- Polynucléaires basophiles 0,05 % ;
- Lymphocytes 8,5 % ;
- Monocytes 4,1 % ;
- Hématies $2,8 \times 10^{12}$/L ;
- Hémoglobine 10,6 g/dl ;
- VGM 103 fl ;
- Plaquettes 196×10^9/L ;
- Réticulocytes 1,4 % ;

Question 1

Quelle(s) anomalie(s) de l'hémogramme est/sont retrouvée(s) ici ?
A Anémie normocytaire arégénérative.
B Anémie macrocytaire arégénérative.
C Anémie macrocytaire régénérative.
D Neutropénie.
E Polynucléose neutrophile.

Question 2

Quel(s) examen(s) sanguin(s) vous semble(nt) à ce stade justifié(s) pour comprendre la cause de cette anémie ?
A Ferritine.
B TSH.
C Vitamine B9.
D Vitamine B12.
E Test de Coombs direct.

Question 3

Le bilan que vous avez réalisé est le suivant :

- TSH 1,9 mU/L (normes : 0,27–4,2) ;
- Vitamine B12 : 512 ng/l (normes : 191–663) ;
- Folates : 998 ng/l (normes : 438–1 070).

Par ailleurs, le reste du bilan biologique standard est normal (Créatinine : 67 μmol/L, absence d'anomalie du bilan hépatique, absence de syndrome inflammatoire biologique).
Quelle(s) pathologie(s) devez-vous suspecter au terme de ce bilan ?
A Un syndrome myéloprolifératif.
B Un syndrome lymphoprolifératif.
C Un syndrome myélodysplasique.
D Une anémie constitutionnelle.
E Une anémie hémolytique auto-immune.

Question 4

Quel(s) examen(s) devrez-vous prescrire pour étayer votre hypothèse diagnostique ?
A Une biopsie ostéomédullaire.
B Un myélogramme.
C Un immunophénotype sanguin.
D Un frottis sanguin.
E Une recherche de transcrit bcr-abl sanguin.

Question 5

Vous effectuez finalement un myélogramme par ponction sternale chez votre patient. Le résultat est le suivant :

- richesse normale ;
- blastes 0 % ;
- richesse en mégacaryocytes normale.

Lignée granuleuse :

- Myéloblastes 1 % ;
- Promyélocytes 6 % ;

- Myélocytes Neutrophiles 6 % ;
- Métamyélocytes Neutrophiles 15 % ;
- Polynucléaires Neutrophiles 39 %.

Lignée érythroblastique :

- Pro-érythroblastes 0 % ;
- Érythroblastes basophiles 2 % ;
- Érythroblastes polychromatophiles 8 % ;
- Érythroblastes acidophiles 9 % ;
- Lymphocytes 9 % ;
- Plasmocytes 1 %.

Conclusion :

Moelle riche, équilibrée, comportant de nombreux mégacaryocytes souvent dystrophiques (hypolobés). On observe des signes de dysgranulopoïèse marqués (anomalie de segmentation et de condensation de la chromatine) et de dysérythropoïèse (macrocytose, cytoplasme feuilleté).

À la lecture de cet examen, quel(s) diagnostic(s) vous semble(nt) devoir être évoqué(s) ?

A Leucémie aiguë myéloblastique.
B Leucémie aiguë lymphoblastique.
C Syndrome myélodysplasique.
D Syndrome myéloprolifératif.
E Leucémie myéloïde chronique.

Question 6

Après avoir revu l'ensemble des éléments du dossier, le diagnostic de syndrome myélodysplasique (sans excès de blastes avec dysplasie multilignée) est porté. Quel(s) est (sont) l'(les) élément(s) pour établir le pronostic manque(nt) ?

A Caryotype médullaire.
B Caryotype sanguin.
C Caryotype constitutionnel.
D Recherche de la mutation JAK2.
E Recherche de transcrit BCR-ABL.

Question 7

Le caryotype médullaire effectué au moment du myélogramme est le suivant : 47, XY, del(20q) [20 mitoses]. Il existe donc une délétion du bras long du chromosome 20 sur l'ensemble des mitoses étudiées. Le patient s'inquiète de ce résultat anormal et vous interroge sur les conséquences éventuelles pour sa famille et notamment son fils et ses petits-enfants.

Parmi les affirmations suivantes, la(les)quelle(s) est(sont) exacte(s) ?

A Il s'agit d'une anomalie acquise.
B Il s'agit d'une anomalie constitutionnelle.
C Il n'y a pas de transmission à la descendance.
D Il y a une transmission automatique à la descendance.
E Il y a 50 % de risque de transmettre l'anomalie à la descendance.

Question 8

Vous présentez le dossier du patient en réunion de concertation pluridisciplinaire de votre hôpital. Il est conclu que le patient présente un syndrome myélodysplasique sans excès de blastes, de faible risque selon le score IPSS et qu'une simple surveillance et à proposer à ce stade. À quel(s) risque(s) est exposé ce patient à l'avenir ?

A Un risque élevé de transformation en leucémie.
B Un risque faible de transformation en leucémie.
C Une espérance de vie de moins d'un an.
D Une espérance de vie de plusieurs années.
E Une aggravation des cytopénies.

Question 9

Un simple suivi clinico-biologique est donc organisé, tous les 3 mois. Deux ans après votre première consultation, le patient revient aux urgences de l'hôpital. Son examen clinique reste inchangé en dehors d'une grande pâleur cutanéo-muqueuse et d'une dyspnée d'effort (grade 3 NYHA).

Son hémogramme est le suivant :

- Leucocytes 8×10^9/L ;
- Polynucléaires neutrophiles 80 % ;
- Lymphocytes 15 % ;
- Monocytes 5 % ;
- Hémoglobine 6,4 g/dl ;
- VGM 104 fl ;
- Plaquettes 49×10^9/L.

Quel(s) examen(s) devez-vous prescrire en urgence ?

A Électrocardiogramme.
B Groupe ABO-rhésus.
C Myélogramme.
D Recherche d'agglutinines irrégulières.
E Test de Coombs direct.

Question 10

Quelle(s) mesure(s) thérapeutique(s) vous semblent devoir être prise(s) en urgence ?

A Transfusion en concentré plaquettaire d'aphérèse.
B Transfusion en culots globulaires.
C Traitement par érythropoïétine.
D Transfusion de plasma frais congelé.
E Transfusion en concentré plaquettaire standard.

Question 11

Selon votre prescription, deux culots globulaires compatibles sont délivrés par la banque du sang dans votre service, à destination de votre patient

Quel(s) est(sont) le(s) élément(s) que vous devrez impérativement vérifier avant la transfusion sanguine ?

A Deux déterminations du groupe sanguin sont nécessaires.
B Présence d'une recherche de RAI de moins de 48 heures.
C Présence d'une recherche de RAI de moins de 72 heures.
D Le groupe du donneur doit être le même que celui du produit sanguin.
E Identité du patient.

Question 12

Durant la transfusion du second culot globulaire, le patient présente un épisode de fièvre à 39 °C avec frissons, sans signe de choc ou d'hémolyse. La fièvre cède rapidement, spontanément.

Que devez-vous faire face à une telle situation ?

A Arrêter immédiatement de la transfusion.
B Réduire le débit de transfusion.
C Demander la destruction du produit sanguin.
D Rependre la transfusion après amélioration clinique
E Déclarer l'accident au référent d'hémovigilance.

Question 13

Après enquête et examen, il s'agissait d'une réaction fébrile non hémolytique. Le patient a pu être transfusé, au décours, sans récidive de l'accident hémorragique. Vous avez ensuite effectué un nouveau myélogramme, compte tenu de l'aggravation des cytopénies. Celui-ci retrouve une moelle riche avec persistance de signes de dysmyélopoïèse sur les trois lignées. Le pourcentage de blastes médullaire est de 16 %. Le caryotype retrouve la même anomalie qu'initialement, avec l'apparition d'autres anomalies additionnelles (caryotype complexe).

Parmi les affirmations suivantes, la(les)quelle(s) sont exactes ?

A Le patient présente une transformation en leucémie aiguë myéloïde.
B Le syndrome myélodysplasique évolue vers une forme de haut risque.
C Le patient présente une anémie réfractaire avec excès de blastes.
D Le patient présente une anémie réfractaire sidéroblastique.
E Le syndrome myélodysplasique reste une forme de faible risque.

Question 14

Ce patient ans présente donc dorénavant un syndrome myélodysplasique de haut risque. Parmi les affirmations suivantes concernant les risques évolutifs de cette maladie, la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

A Un risque élevé de transformation en leucémie aiguë.
B Un risque faible de transformation en leucémie.
C Une espérance de vie sans traitement de moins de 1 an.
D Une espérance de vie de plusieurs années.
E Une aggravation des cytopénies.

Dossier progressif 5

Mme O., 64 ans, consulte pour une asthénie progressive. Ses antécédents comportent un décollement de rétine de l'œil droit sans séquelle, une chirurgie de la cataracte sur le même œil et une hypertension artérielle traitée. Elle suit un programme régulier de mammographies en raison d'antécédents familiaux de cancer du sein.

À l'examen : tension artérielle 120/70 mmHg, fréquence cardiaque 78/min, pas de fièvre et une splénomégalie débordant de 1 cm.

Question 1

Vous prescrivez en première intention :

A Une sérologie EBV.
B Une radiographie de thorax.
C Un immunophénotypage des lymphocytes.
D Une numération formule sanguine.
E Une tomodensitométrie abdominale.

Question 2

Le résultat de la numération formule est le suivant :

Numération :

- Leucocytes : 2,0 G/l (4,0–11,0) ;
- Érythrocytes : 3,08 T/L (3,60–5,00) ;
- Hémoglobine : 107 g/l (115–145) ;
- Hématocrite : 0,31 % (0,34–0,43) ;
- VMC : 100,3 fl (80,0–100) ;
- TCMH : 35 pg (27–35) ;
- CCMH : 346 g/l (330–360) ;
- IDR : 17,8 % (11,0–14,0) ;
- Thrombocytes : 53 G/l (150–400) ;
- VMP : 8,9 fl (7,0–11,0).

Formule leucocytaire :

- Neutro : 15,4 %-0,3 G/l (1,8–7,7)
- Eosino : 1,5 %-0,0 G/l (0,0–0,5)
- Baso : 0,5 %-0,0 G/l (0,0–0,1)
- Lymphocytes : 80,6 %-1,6 G/l (0,8–3,6)
- Monocytes : 2,0 %-0,0 G/l (0,3–0,8)

Quelles sont les propositions justes :

A Il y a une pancytopénie.
B Il y a une lymphopénie.
C Il y a une neutropénie.
D Il y a une anémie.
E Il y a une thrombopénie.

Question 3

Quels mécanismes physiopathologiques à l'origine de l'anémie sont écartés d'emblée ?

A Hémolyse immunologique.
B Envahissement médullaire.
C Hypersplénisme.
D Syndrome inflammatoire.
E Aucun d'entre eux.

Question 4

Quels mécanismes physiopathologiques à l'origine de la thrombopénie sont écartés d'emblée ?

A Immunologique.
B Coagulation vasculaire disséminée.
C Envahissement tumoral.
D Hypersplénisme.
E Aucun d'entre eux.

Question 5

Vous faites la synthèse clinique et biologique du tableau présenté par cette patiente.

Quels diagnostics sont possibles devant l'association pancytopénie et splénomégalie ?

A Un cancer métastatique.
B Une leucémie lymphoïde chronique.
C Une leucémie aiguë myéloïde.
D Un lymphome malin non hodgkinien.
E Une cirrhose post-hépatite.

Question 6

Le résultat de la biologie standard vous parvient :

- Sodium : 139 mmol/L (135–145) ;
- Potassium : 4,8 mmol/L (3,5–5,0) ;
- Calcium : 2,40 mmol/L (2,12–2,52) ;
- Créatinine : 106 μmol/L (62–106) ;
- Urée : 6,3 mmol/L (2,8–7,0) ;
- Acide urique : 269 μmol/L (145–460) ;
- Bilirubine totale : 8 μmol/L (2–17) ;

Profil enzymatique hépatobiliaire :

- Transaminase ASAT : 37 UI/L (15–37) ;
- Transaminase ALAT : 77 UI/L (12–78) ;
- Phosphatase alcaline : 104 UI/L (50–136) ;
- Gamma-glutamyl-transférase : 54 UI/L (15–85) ;
- Lactate déshydrogénase : 226 UI/L (87–241) ;

Quels autres examens sont nécessaires à ce stade pour établir un diagnostic ?

A CRP (C reactive protein).
B Protéinurie des 24 heures.
C Anticorps antinucléaires.
D Électrophorèse des protéines sériques.
E Hémocultures.

Question 7

Le résultat de myélogramme montre une moelle globalement pauvre avec une infiltration massive par de petits lymphocytes parfois différenciés en plasmocytes. L'ensemble est compatible avec un envahissement médullaire par lymphome lymphoplasmocytaire. L'immunophénotypage des lymphocytes sanguins et médullaires trouve un clone de lymphocytes B Ig M lambda, CD19+ CD20+ CD25– CD10– CD5–.
Le caryotype médullaire est en attente.
Il manque un examen morphologique indispensable avant de pouvoir présenter le dossier en réunion de concertation pluridisciplinaire, lequel ?

A Scintigraphie au 6FDG.
B Scintigraphie osseuse.
C Scanner thoraco-abdomino-pelvien.
D Échographie abdominale avec doppler.
E Examen ORL.

Question 8

Le dossier est présenté en réunion de concertation pluridisciplinaire. Le diagnostic de lymphome lymphoplasmocytaire à localisations médullaire, sanguine et splénique est retenu.
On propose un traitement par rituximab (anticorps anti-CD20) associé à la fludarabine et au cyclophosphamide pour un total de 6 cures.
En général, quels sont les éléments caractérisant la décision thérapeutique prise en réunion de concertation pluridisciplinaire ?

A Elle tient compte des données de référence sur la maladie.
B Elle instaure un traitement obligatoirement suivi par le médecin.
C Elle tient compte du bilan d'extension.
D Elle tient compte des données d'identification de l'hémopathie.
E Elle est communiquée au médecin traitant.

Question 9

Quels sont les risques de l'association thérapeutique (anticorps monoclonal et chimiothérapie) proposée chez cette patiente ?

A Anémie mal tolérée.
B Infections.
C Réaction de type allergique.
D Syndrome hémorragique.
E Rupture de rate.

Question 10

À J+7 de la première cure de traitement, le médecin traitant vous appelle du domicile de la patiente car elle se sent essoufflée, a saigné du nez et a craché un peu de sang. Elle n'a pas de fièvre. À l'examen, il a remarqué des taches purpuriques, une ecchymose de l'avant-bras et un purpura du palais. La splénomégalie est toujours palpable. La tension artérielle est à 115/70 mmHg.
Quelle est votre attitude ?

A Vous prescrivez pour le lendemain une numération formule sanguine en laboratoire de ville.
B Vous débutez en urgence une antibiothérapie orale.
C Vous prescrivez une mèche hémostatique.
D Vous hospitalisez la patiente en urgence.
E Vous appelez pour une consultation d'hématologie rapprochée (dans les 7 jours)

Question 11

La numération demandée en urgence montre : hémoglobine 78 G/l, leucocytes 1 G/l, plaquettes 12 G/l.
Vous prescrivez une transfusion de plaquettes, de quoi avez-vous besoin ?

A D'une recherche d'anticorps anti-HLA.
B D'une recherche d'agglutinines irrégulières de moins de 3 jours
C Du poids de la patiente.
D Du consentement écrit de la patiente.
E De deux déterminations du groupe sanguin ABO rhésus.

Question 12

Dans ce contexte de thrombopénie, qu'est ce qui justifie la transfusion plaquettaire ?

A Le purpura cutané.
B Le purpura du voile du palais
C Le taux de plaquettes à 12 G/l.
D La splénomégalie.
E La fièvre.

Question 13

À quoi sert l'irradiation gamma des produits sanguins ?

A Prévenir les réactions allergiques sévères.
B Prévenir l'activation des lymphocytes.
C Prévenir les infections virales.
D Prévenir la maladie du greffon post-transfusionnelle.
E Prévenir les infections bactériennes.

Question 14

Cette patiente a aussi une indication de transfusion de concentrés de globules rouges.
En dehors de l'incompatibilité ABO, quelles sont les complications per ou post-transfusionnelles immédiates ?

A Œdème pulmonaire lésionnel (TRALI).
B Rupture de rate.
C Réaction allergique.
D Hémochromatose.
E Œdème pulmonaire de surcharge.

Question 15

Immédiatement après la fin de la transfusion la patiente se sent plus essoufflée la TA est 150/100 mmHg l'auscultation montre des fins crépitants des bases et vous pensez à une surcharge post-transfusionnelle. La situation rentre dans l'ordre en quelques heures.
Quelle est la mesure de prévention recommandée et à mettre en place à la prochaine transfusion ?

A Transfusion en concentrés déplasmatisés.
B Transfusion lente (exemple 1 concentré de globules rouges > 2–3 heures).
C Prescrire systématiquement un diurétique avant transfusion.
D Transfusion en hospitalisation conventionnelle (24 heures).
E Prescrire un antihistaminique avant transfusion.

Dossier progressif 6

Un homme âgé de 70 ans consulte pour épistaxis récurrentes depuis plusieurs semaines, céphalées, vertiges, bourdonnement d'oreilles, prurit à l'eau et hépatalgies. Aucun antécédent notable n'est retrouvé. À l'examen clinique, vous observez une érythrose faciale. Il n'y a pas de rate palpable. Le foie est sensible à la palpation et augmenté de volume. L'auscultation cardio-pulmonaire est normale
Le bilan réalisé montre :

- Leucocytes : 16 G/l ;
- Neutrophiles : 13,1 G/l ;
- Lymphocytes : 2,5 G/l ;
- Monocytes : 0,4 G/l ;
- Éosinophiles : 0,1 G/l ;
- Basophiles : 0,1 G/l ;
- Globules rouges : 6,7 T/L ;
- Hémoglobine : 21 g/dl ;
- Hématocrite : 61 % ;
- VGM : 90 fl ;
- CCMH : 34 ;
- Plaquettes : 610 G/l ;
- CRP : normale ;
- ASAT : 300 UI/L (normale < 40 UI/L) ;
- ALAT : 450 UI/L (normale < 41 UI/L) ;
- PAL : 120 UI/L (normale < 130 UI/L) ;
- Gamma-GT : 46 UI/L (normale < 61 UI/L) ;
- Bilirubinémie totale : normale.

Question 1

Quelle(s) anomalie(s) de la NFS observez-vous ?

A Thrombocytose.
B Polyglobulie.
C Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles.
D Hyperéosinophilie.
E Microcytose.

Question 2

Quel(s) est(sont) le(s) signe(s) clinique(s) qui peu(ven)t s'expliquer par le chiffre de l'hématocrite quelle qu'en soit la cause ?

A Érythrose faciale.
B Céphalées.
C Vertiges.
D Bourdonnement d'oreilles.
E Prurit à l'eau.

Question 3

Les résultats de l'hémogramme sont confirmés sur une nouvelle numération. Quel(s) diagnostic(s) pouvez-vous envisager ?

A Leucémie myéloïde chronique.
B Maladie de Vaquez.
C thrombocytémie essentielle
D Métastases osseuses de cancer.
E Abcès profond.

Question 4

Parmi les propositions suivantes, la(es)quelle(s) peut-on retenir en faveur d'une maladie de Vaquez ?

A Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles.
B Thrombocytose.
C Polyglobulie.
D Mutation de JAK2.
E Absence d'autre cause de polyglobulie.

Question 5

Une mutation de JAK2-V617F a été recherchée sur un prélèvement sanguin chez votre patient et revient positive.
Parmi les propositions suivantes, la(les)quelle(s) est(sont) vraie(s) la concernant ?

A Elle n'est retrouvée que dans la maladie de Vaquez.
B Elle explique l'indépendance des progéniteurs érythroïdes à l'EPO dans la maladie de Vaquez.
C Elle conduit à l'activation de la tyrosine kinase JAK2.
D Elle disparaît sous traitement par hydrocarbamide.
E Elle n'est présente que dans la lignée érythroïde.

Question 6

Le diagnostic de maladie de Vaquez est retenu.
Quel(s) est (sont) le(s) risque(s) immédiat(s) qu'encourt potentiellement ce patient ?

A Thrombose cérébrale.
B Embolie pulmonaire.
C Syndrome coronarien aigu.
D Thrombose de la veine porte.
E Crise de goutte.

Question 7

Le diagnostic de syndrome de Budd-Chiari est évoqué chez ce patient.

Quel(s) examen(s) effectuez-vous pour le confirmer en première approche ?
A Échographie hépatique.
B IRM hépatique.
C Scanner hépatique.
D Biopsie hépatique.
E Doppler des veines sus-hépatiques.

Question 8
Le diagnostic de Budd-Chiari est confirmé. Parmi les suivants, quel(s) traitement(s) antithrombotique(s) pouvez-vous instaurer ?
A Héparine de bas poids moléculaire.
B Aspirine + clopidogrel.
C Aspirine + ticagrelor.
D Anti-vitamine K.
E t-PA recombinant (altéplase).

Question 9
Parmi les propositions suivantes, la(les)quelle(s) pouvez-vous prescrire pour traiter cette thrombose veineuse par HBPM ?
A Énoxaparine 4000 UI anti-Xa 1 fois par jour en injection sous-cutané.
B Énoxaparine 100 UI anti-Xa/kg 2 fois par jour en injection sous-cutané.
C Tinzaparine 4500 UI anti-Xa 1 fois par jour en injection sous-cutané.
D Tinzaparine 100 UI anti-Xa/kg 2 fois par jour en injection sous-cutané.
E Tinzaparine 175 UI anti-Xa/kg 1 fois par jour en injection sous-cutané.

Question 10
Avant d'introduire ce traitement par HBPM, quel(s) examen(s) devez-vous absolument demander ?
A Recherche de facteur V Leiden.
B Uricémie.
C Clairance de la créatinine.
D Gaz du sang.
E Dosage de la protéine C.
La clairance de la créatinine calculée par la formule de Cockcroft est à 70 ml/min.

Question 11
Si la clairance de la créatinine avait été à 15 ml/min, quel(s) modification(s) thérapeutique(s) auriez-vous apporté au traitement ?
A Aucune modification.
B Remplacement de l'HBPM par fondaparinux.
C Remplacement de l'HBPM par héparine non fractionnée.
D Remplacement de l'HBPM par rivaroxaban.
E Remplacement de l'HBPM par dabigatran.

Question 12
Quelle(s) thérapeutique(s) utilisez-vous chez ce patient ?
A Hydrocarbamide (Hydréa).
B Imatinib (Glivec).
C Saignées.
D Cyclophosphamide.
E Ruxolitinib (Jakavi).

Un traitement par saignées et hydrocarbamide (Hydréa est mis en route). Huit ans plus tard le patient, qui a été perdu de vue depuis trois ans, présente une importante splénomégalie douloureuse. La numération est la suivante :
- Leucocytes : 2,1 G/l ;
- Neutrophiles : 1,05 G/l ;
- Lymphocytes : 0,74 G/l ;
- Monocytes : 0,4 G/l ;
- Éosinophiles : 0,06 G/l ;
- Basophiles : 0,04 G/l ;
- Myélocytes : 3 % ;
- Métamyélocytes : 2 % ;
- Érythroblastes : 5 % ;
- Globules rouges : 3,3 T/L ;
- Hémoglobine : 8,6 g/dl ;
- Hématocrite : 29,6 % ;
- VGM : 89 fl ;
- CCMH : 29,1 ;
- Plaquettes : 110 G/l ;

Question 13
Devant cette numération, quel(s) diagnostic(s) peut-on évoquer ?
A Aplasie médullaire.
B Métastase de cancer.
C Myélofibrose secondaire.
D Maladie de Biermer.
E Leishmaniose viscérale.

Question 14
Le diagnostic de myélofibrose médullaire secondaire est évoqué.
Quel(s) examen(s) pratiquez-vous pour le confirmer ?
A Myélogramme.
B IRM osseuse du rachis.
C Biopsie ostéomédullaire.
D Scanner abdominal.
E Durée de vie des plaquettes marquées à l'indium 111.

Question 15
Parmi les thérapeutiques suivantes, la(les)quelle(s) est (sont) utilisée(s) dans la myélofibrose secondaire de façon générale ?
A Allogreffe de moelle osseuse.
B Ruxolitinib (Jakavi).
C Autogreffe de moelle osseuse.
D Chimiothérapie intensive.
E cyclophosphamide (Endoxan).

Dossier progressif 7

Gabriel, âgé de 6 ans se présente aux urgences pédiatriques le 28 janvier. Il n'a pas d'antécédents personnels ni familiaux. Ses vaccinations sont à jour et il présente une bonne croissance staturo-pondérale et un développement psychomoteur normal. Il est en CP.

L'histoire remonte au mois de décembre précédent avec l'apparition d'ecchymoses sur les bras et jambes alors que le papa le contient lors d'accès de colère. En effet la naissance récente d'une petite sœur semble l'avoir perturbé. Un avis pédopsychiatrique sera même sollicité début janvier. Mais de plus en plus d'ecchymoses apparaissent associées à une pâleur et asthénie. À son arrivée aux urgences pédiatriques, on constate :

- Fièvre à 38,3 °C;
- P = 26 kg (+2DS) pour 112 cm (M);
- Pouls = 93, TA = 118/39;
- Asthénie, pâleur, ecchymoses face antérieure des jambes;
- Adénopathies infracentimétriques inguinales et cervicales;
- Hépatomégalie à 2 travers de doigts, pas de splénomégalie;
- Souffle systolique 2/6e;
- Reste de l'examen clinique normal.

Question 1

Qu'évoque, en premier lieu, la présentation clinique de Gabriel ?

A Une maladie constitutionnelle de l'hémostase.
B Une aplasie médullaire.
C Une maltraitance.
D Une leucémie aiguë.
E Une cytopénie auto-immune isolée.

Question 2

Quels sont les éléments de l'observation témoignant de l'insuffisance médullaire ?

A Asthénie.
B Pâleur.
C Ecchymoses.
D Colères.
E Fièvre.

Question 3

Par ordre de fréquence chez l'enfant, quelle est l'hémopathie à rechercher ?

A Leucémie aiguë à cellules dendritiques.
B Leucémie lymphoïde chronique.
C Leucémie aiguë myéloblastique.
D Leucémie aiguë lymphoblastique.
E Leucémie myéloïde chronique.

Question 4

Parmi les examens suivants, quels sont ceux que vous réalisez aux urgences à visée diagnostique et préthérapeutique ?

A Hémogramme.
B Bilan lipidique.
C Groupe sanguin.
D LDH.
E Caryotype sanguin.

Question 5

Parmi celles proposées, quelles complications cliniques aiguës sont à rechercher de principe en cas de syndrome tumoral important ?

A Leucostase pulmonaire.
B Cataracte.
C Urticaire géant.
D Leucostase cérébrale.
E Compression médiastinale.

Question 6

La NFS-pl de Gabriel est la suivante :

- Hb : 7,8 g/dl;
- Plq : 16 000/mm^3;
- GB : 6 770 /mm^3;
- PNN : 473 /mm^3;
- Lympho : 3 791/mm3;

Cette numération fait évoquer 2 diagnostics principaux, lesquels ?

A Aplasie médullaire acquise.
B Leucémie aiguë.
C Maladie de Hodgkin.
D Méningite bactérienne.
E Infection virale banale.

Question 7

Quel examen doit être réalisé en priorité pour porter le diagnostic de leucémie aiguë ?

A Biopsie ostéomédullaire.
B Ponction médullaire (myélogramme).
C Ponction lombaire.
D Ponction ganglionnaire.
E Radiographie de thorax.

Question 8

Quels prélèvements complémentaires seront nécessaires au diagnostic ?

A Ponction testiculaire.
B Ponction lombaire.
C Radiographie de thorax.
D Ponction ganglionnaire.
E Prélèvement sanguin pour caryotype constitutionnel.

Question 9

Le myélogramme montre une moelle riche envahie par 90 % de blastes de grande taille très basophiles à rapport nucléocytoplasmique élevé.
Quels examens seront réalisés sur les prélèvements médullaires complémentaires ?

A Caryotype classique (en bandes).
B FISHs.
C Immunophénotypage.
D Cytochimie.
E Recherche de transcrits de fusion récurrents.

Question 10

L'analyse immunophénotypique et génétique des blastes est indispensable :

A Au diagnostic de sous type.
B À la classification pronostique.
C À la stratification thérapeutique.
D À la tarification de l'activité.
E À l'appréciation des séquelles à long terme.

Question 11

Quelles sont, parmi les suivantes, les caractéristiques initiales qui contribueront au pronostic global ?

A Sexe.
B Âge.
C Présence de certaines anomalies génétiques récurrentes spécifiques dans les blastes.
D Atteinte neuroméningée.
E Atteinte testiculaire.

Question 12

Les blastes de Gabriel sont de type pré-B à l'immunophénotypage et le LCR montre 2 leucocytes sans blastes au cytospin.

Comment définiriez-vous la leucémie aiguë de Gabriel ?

A Leucémie aiguë lymphoblastique, non hyperleucocytaire, sans atteinte neuroméningée.
B Leucémie aiguë lymphoblastique mature, non hyperleucocytaire, sans atteinte neuroméningée.
C Leucémie aiguë lymphoblastique pré-B, hyperleucocytaire, sans atteinte neuroméningée.
D Leucémie aiguë myéloblastique, non hyperleucocytaire, sans atteinte neuroméningée.
E Leucémie aiguë lymphoblastique, non hyperleucocytaire, avec atteinte neuroméningée.

Question 13

Le traitement est débuté en hospitalisation. Listez les grands principes généraux de la prise en charge.

A Centre spécialisé en hématologie pédiatrique
B Passage en réunion de concertation pluridisciplinaire.
C Arrêt transitoire de la scolarité.
D Vaccination anti-varicelle de Gabriel.
E Pas d'accès possible aux essais cliniques en pédiatrie.

Question 14

Quels éléments de réponse précoce seront évalués au cours du premier mois et entreront dans l'appréciation pronostique ?

A Corticosensibilité dans la moelle osseuse (MO) à J8 du traitement.
B La rémission cytologique dans la MO.
C Le taux de transaminases à J8.
D La fonction cardiaque ventriculaire gauche de départ.
E La maladie résiduelle dans la MO de rémission.

Question 15

Quelles affirmations, concernant le traitement de Gabriel, sont justes ?

Celui-ci comprendra :

A Obligatoirement une greffe.
B Une irradiation neuroméningée prophylactique.
C Deux ans et demi de polychimiothérapie.
D Conduira à plus de 80 % (en moyenne) de chance de guérison à 5 ans.
E La nécessité d'un suivi à long terme.

Dossier progressif 8

Une femme de 45 ans consulte son médecin traitant pour une toux d'augmentation progressive depuis 2 mois, une fatigue et un amaigrissement de 3 kg.

La radiographie pulmonaire qu'il fait pratiquer montre un petit élargissement du médiastin supérieur et moyen avec un index médiastino-thoracique à 0,30.

L'examen clinique est normal.

Question 1

Parmi les propositions suivantes, quels sont les diagnostics qui peuvent être évoqués ?

A Cancer du poumon.
B Cancer du testicule.
C Maladie des griffes du chat.
D Lymphome malin non Hodgkinien.
E Sarcoïdose.

Question 2

Quels sont les examens simples que vous allez faire pratiquer en première intention ? :

A Hémogramme.
B CRP.
C Alpha fœtoprotéine.
D Scanner thoraco-abdomino-pelvien.
E Sérologie HIV.

Question 3

La biopsie permet de conclure à une maladie de Hodgkin de type scléronodulaire.

Parmi les examens suivants, quels sont ceux faisant partie du bilan d'extension systématique d'une maladie de Hodgkin (y compris les examens pratiqués en première intention) ?

A Ponction lombaire.
B Scanner thoraco-abdomino-pelvien.
C TEP scanner.
D Myélogramme.
E Biopsie ostéomédullaire.

Question 4

Parmi les signes cliniques suivants quels sont ceux qui correspondent à des signes cliniques d'évolutivité ?

A Fièvre > 38 °C non expliquée par un épisode infectieux.
B Amaigrissement.
C Sueurs nocturnes.
D Prurit.
E Douleur des adénopathies pathologiques à l'injection d'alcool.

Question 5

Le bilan d'extension montre des localisations médiastinales et sus claviculaires profondes sans autres anomalies. Il n'existe pas de signes cliniques d'évolutivité.

De quel stade s'agit-il ?

A IA.
B IB.
C IIA.
D IIB.
E IIIA.

Question 6
Parmi les critères suivants, quels sont ceux intervenant dans le pronostic (score pronostique international) de la Maladie de Hodgkin ?
A Lymphopénie.
B OMS.
C Âge.
D Stade IV.
E Hémoglobine.

Question 7
Le traitement va comprendre une chimiothérapie de type adriamycine, bléomycine, velbe, déticène et une irradiation des aires ganglionnaires envahies.
Parmi les examens suivants quels sont ceux faisant partie du bilan préthérapeutique ?
A Bilan hépatique.
B Spermogramme.
C Échographie cardiaque.
D Bilan pré-transfusionnel.
E Épreuves fonctionnelles respiratoires.

Question 8
En cours de chimiothérapie survient une fièvre, 10 jours après le traitement. Que faites-vous à l'arrivée du patient à l'hôpital ?
A NFS, plaquettes.
B Hémoculture.
C Dosage CRP.
D Antibiothérapie à large spectre à commencer dès le bilan pratiqué.
E Antibiothérapie ciblée sur les résultats des examens bactériologiques.

Question 9
Parmi ces complications, quelles sont celles pouvant survenir à distance de ce traitement ?
A Zona.
B Deuxième cancer.
C Fibrose pulmonaire.
D Myélodysplasie.
E Insuffisance cardiaque.

Question 10
Douze ans plus tard, alors que la patiente est en rémission, elle consulte pour une fatigue progressive. L'hémogramme pratiqué par le médecin traitant montre les résultats suivants :
- GR : 3×10^{12}/l Hb : 98 g/l Ht : 27 % VGM : 90 fl ;
- GB : $2,2 \times 10^{9}$/l PN : $0,75 \times 10^{9}$ /l ;
- Plaquettes : 65×10^{9}/l ;

Que peut-on en déduire ?
A Anémie normocytaire.
B Anémie macrocytaire.
C Neutropénie.
D Thrombopénie.
E Pancytopénie.

Question 11
Quels sont les diagnostics pouvant être évoqués ?
A Aplasie médullaire.
B Myélodysplasie induite par la chimiothérapie.
C Rechute de sa maladie de Hodgkin.
D Leucémie aiguë.
E Transformation en lymphome malin non Hodgkinien.

Question 12
Parmi les examens suivants quels sont ceux que vous demandez en première intention ?
A Scanner thoraco-abdomino-pelvien.
B Myélogramme.
C Coloration de Perls.
D Caryotype médullaire.
E Biopsie ostéomédullaire.

Question 13
Le myélogramme montre qu'il s'agit d'une leucémie aiguë myéloblastique chimio induite à caryotype complexe
Quels sont les examens à pratiquer dans le bilan préthérapeutique :
A Bilan hépatique.
B Bilan d'hémostase.
C Groupage sanguin.
D Ponction lombaire.
E Dosage uricémie.

Question 14
Avant la mise en route de la chimiothérapie d'induction, que faut-il faire ?
A Hyperhydratation.
B Alcalinisation.
C Mettre en route une antibiothérapie.
D Mettre en route un traitement hypo-uricémiant.
E Corriger une hypokaliémie.

Question 15
Quand décidez-vous de transfuser des plaquettes ?
A En cas de thrombopénie inférieure à 100 G/l.
B En cas de thrombopénie inférieure à 50 G/l.
C En cas de thrombopénie inférieure à 20 G/l.
D En cas de survenue d'épistaxis au cours de l'aplasie.
E En cas de survenue de bulles hémorragiques dans la bouche au cours de l'aplasie.

Dossier progressif 9

Un homme de 28 ans consulte pour l'apparition récente d'une adénopathie axillaire gauche, augmentant rapidement de volume, associée à une atteinte de l'état général avec sueurs nocturnes et des douleurs abdominales.
Son médecin traitant lui fait pratiquer une échographie abdominale qui montre une masse abdominale de 12 cm de diamètre.

Question 1
Parmi les diagnostics suivants quels sont les diagnostics les plus probables ?
A Cancer digestif métastatique.
B Lymphome malin non Hodgkinien indolent.
C Lymphome malin non Hodgkinien agressif.
D Lymphome de Burkitt.
E Leucémie lymphoïde chronique.

Question 2

La biopsie pratiquée en urgence confirme le diagnostic de lymphome B diffus à grandes cellules.
Parmi les examens suivants, quels sont ceux faisant partie du bilan d'extension ?

A Ponction lombaire.
B Scanner thoraco-abdomino-pelvien.
C TEP scanner.
D Myélogramme.
E Biopsie ostéomédullaire.

Question 3

Le scanner et le TEP scanner montrent des localisations médiastinales, axillaire gauche et ganglionnaires abdominales sans autres anomalies. La biopsie ostéomédullaire est normale.
De quel stade s'agit-il ?

A II A.
B II B.
C III A.
D III B.
E IV B.

Question 4

Parmi les facteurs pronostiques suivants, quels sont ceux qui sont dans l'index pronostique international (IPI) ?

A Lymphopénie.
B Score OMS ≥ 2.
C Stades III-IV.
D Nombre d'aires ganglionnaires envahies.
E Augmentation du taux de LDH.

Question 5

Le traitement va comprendre une chimiothérapie de type adriamycine, vincristine, endoxan et prednisone associé au rituximab.
Parmi les examens suivants quels sont ceux faisant partie du bilan préthérapeutique ?

A Bilan hépatique.
B Échographie cardiaque.
C Phénotype érythrocytaire.
D Épreuves fonctionnelles respiratoires.
E IRM cérébrale.

Question 6

Ce lymphome est très rapidement progressif. Quelles sont les complications qui risquent de survenir lors de la mise en route de la chimiothérapie ?

A Coagulation intravasculaire disséminée.
B Occlusion intestinale.
C Syndrome de lyse cellulaire.
D Perforation intestinale.
E Aplasie post-chimiothérapie.

Question 7

Quels sont les signes biologiques observés dans le syndrome de lyse cellulaire ?

A Hypokaliémie.
B Hyperuricémie.
C Hyperphosphorémie.
D Hypercalcémie.
E Augmentation des LDH.

Question 8

Quelles mesures cliniques et biologiques convient-il de prendre pour la prévention et la surveillance du syndrome de lyse cellulaire ?

A Mise en route d'une hyperhydratation.
B Recharge en potassium.
C Traitement hypo-uricémiant.
D Surveillance du ionogramme.
E Perfusion de calcium.

Question 9

En cours de chimiothérapie survient une fièvre, 10 jours après l'injection d'une chimiothérapie.
Que faites-vous à l'arrivée du patient à l'hôpital ?

A NFS, plaquettes.
B Scanner thoracique.
C Hémoculture.
D Antibiothérapie à large spectre à commencer dès le bilan pratiqué.
E Antibiothérapie ciblée sur les résultats des examens bactériologiques.

Question 10

Après la troisième cure, une thrombose veineuse sur chambre implantable est diagnostiquée.
Dans la mesure où la fonction rénale est normale, les mesures thérapeutiques suivantes sont possibles ?

A Énoxaparine, 100 unités anti-Xa/kg/12 heures, sous-cutanée.
B Énoxaparine, 100 unités anti-Xa/kg/24 heures, sous-cutanée.
C Relais par le rivaroxaban 15 mg/12 heures, dès le 1er ou 2e jour de traitement anticoagulant.
D Relais par un AVK avec INR cible de 2,5 dès le 1er ou 2e jour de traitement anticoagulant.
E Traitement anticoagulant efficace d'une durée de 1 mois.

Question 11

Le cathéter peut-être laissé en place :

A S'il est indispensable.
B S'il est fonctionnel.
C S'il est non infecté.
D Sans maintien d'un traitement anticoagulant après disparition du thrombus.
E Si dans tous les cas un traitement anticoagulant efficace est maintenu.

Question 12

Quel(s) médicament(s) antithrombotique(s) particulier(s) peu(ven)t être utilisé(s) en cas de mauvaise tolérance clinique avec syndrome cave supérieur

A Antithrombotique.
B Anticoagulant oral.
C Anticoagulant IV.
D Fibrinolytique.
E Antiagrégant plaquettaire.

Question 13

Après la 6e cure, l'hémogramme montre une Hémoglobine à 75 g/l faisant porter l'indication d'une transfusion de globules rouges. Une nouvelle RAI est retrouvée négative.
Comment organisez-vous la transfusion ?

A Transfusion de 2 CGR non phénotypés.
B Transfusion de 2 CGR phénotypés.
C Transfusion de 2 CGR phénotypés compatibilisés.
D Transfusion de 2 CGR phénotypés irradiés.
E Transfusion programmée le lendemain.

Question 14
Vers la fin de la transfusion du second CGR, le patient fait une montée de température de 1,2 °C et présente quelques frissons. L'IDE vous appelle.
Quelles décisions prenez-vous ?
A L'interruption de la transfusion.
B La poursuite de la transfusion sous paracétamol
C La vérification du contrôle ultime ABO.
D La réalisation d'hémocultures.
E L'envoi de la poche incriminée en bactériologie.

Question 15
Parmi ces complications quelles sont celles pouvant survenir à distance de ce traitement ?
A Zona.
B Deuxième cancer.
C Fibrose pulmonaire.
D Insuffisance rénale.
E Stérilité.

Question 16
Cinq ans plus tard survient une pancytopénie progressive.
Quels sont les diagnostics qui peuvent être évoqués ?
A Myélodysplasie induite par la chimiothérapie.
B Rechute de son lymphome.
C Leucémie aiguë.
D Transformation en lymphome malin Hodgkinien.
E Aplasie liée à la prise de médicament.

Dossier progressif 10

Une femme de 50 ans consulte son médecin traitant pour la découverte d'une tumeur axillaire gauche de 2 cm de diamètre, ferme, mobile, indolore, lors de sa toilette.
L'examen clinique ne retrouve pas d'autres adénopathies.

Question 1
Quels sont les diagnostics qui peuvent être évoqués ?
A Cancer du sein.
B Mélanome.
C Maladie des griffes du chat.
D Lymphome malin non Hodgkinien.
E Pasteurellose.

Question 2
Quels sont les examens que vous faites pratiquer en première intention ?
A Hémogramme.
B CRP.
C Sérologie toxoplasmose.
D Scanner thoraco-abdomino-pelvien.
E Mammographie.

Question 3
Tous les examens pratiqués (hémogramme, dosage de la CRP, radiographies) sont normaux. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien pratiqué dans un 2e temps ne montre pas d'autres adénopathies.
Quel(s) examen(s) demandez-vous ?
A TEP scanner.
B Myélogramme.
C Biopsie ganglionnaire.
D IRM mammaire.
E Ponction ganglionnaire.

Question 4
Parmi les examens suivants, quels sont ceux faisant partie du bilan d'extension systématique d'un lymphome folliculaire (y compris les examens pratiqués en première intention) ?
A Myélogramme.
B Scanner thoraco-abdomino-pelvien.
C CRP.
D Dosage des LDH.
E Biopsie ostéomédullaire.

Question 5
Quels sont les signes cliniques d'évolutivité que vous recherchez ?
A Anorexie.
B Fièvre > 38 °C non expliquée par un épisode infectieux.
C Amaigrissement.
D Sueurs nocturnes.
E Indice OMS ≥ 2.

Question 6
Le bilan d'extension est strictement négatif. Il n'existe pas de signes cliniques d'évolutivité.
De quel stade s'agit-il ?
A I A.
B I B.
C II A.
D II B.
E III A.

Question 7
Quels sont les facteurs pronostiques inclus dans l'index pronostique des lymphomes folliculaires (FLIPI) ?
A Score OMS ≥ 2.
B Âge > 60 ans.
C Stades III-IV.
D Augmentation du taux de LDH.
E Hémoglobine.

Question 8
Devant ce stade localisé il est décidé de faire une radiothérapie exclusive. La patiente est surveillée régulièrement avec une consultation tous les 3 puis tous les 6 mois et un scanner tous les ans.
Trois ans plus tard, elle est hospitalisée en urgence devant une altération rapide de l'état général, de la fièvre et des sueurs nocturnes, des adénopathies cervicales augmentant très rapidement de volume. Le bilan biologique pratiqué à l'entrée, montre les résultats suivants :

- GR : 4,2 × 10^{12}/L Hb : 125 g/l ;
- GB : 12,5 × 10^{9}/L PN : 9,1 × 10^{9}/L ;
- Plaquettes : 560 × 10^{9}/L ;
- CRP : 90 mg/l ;
- LDH : 1 260 UI/l (N < 400 UI/l) ;

Quel(s) est(sont) le(s) diagnostic(s) le(s) plus probable(s) ?

A Transformation en lymphome agressif (de haut grade).
B Transformation en leucémie aiguë.
C Infection.
D Rechute.
E Syndrome myéloprolifératif.

Question 9

Sur quels arguments ?

A Âge de la patiente.
B Le taux de LDH augmenté
C Le stade localisé initial.
D La présence de signes généraux.
E Les adénopathies rapidement évolutives.

Question 10

La biopsie pratiquée en urgence confirme le diagnostic de lymphome B diffus à grandes cellules. Parmi les examens suivants, quels sont ceux faisant partie du bilan d'extension ?

A Ponction lombaire.
B Examen thoraco-abdomino-pelvien.
C TEP scanner.
D Scanner cérébral.
E Myélogramme.

Question 11

Il est décidé d'une chimiothérapie de type Adriamycine, Vincristine, Endoxan et Prednisone associé au Rituximab et en cas de négativation du PET scanner après 4 cures, une autogreffe de cellules-souches hématopoïétiques.
Parmi les examens suivants, quels sont ceux faisant partie du bilan préthérapeutique ?

A Échographie cardiaque.
B Bilan pré-transfusionnel.
C Épreuves fonctionnelles respiratoires.
D Sérologie HIV.
E Sérologies hépatite B, hépatite C.

Question 12

En cours de chimiothérapie survient une fièvre, 10 jours après l'injection d'une chimiothérapie.
Que faites-vous à l'arrivée du patient à l'hôpital ?

A NFS, plaquettes.
B ECBU.
C Scanner thoracique.
D Hémoculture.
E Dosage CRP.

Question 13

Que faites-vous au niveau thérapeutique en première intention ?

A Antibiothérapie à large spectre à commencer dès le bilan pratiqué.
B Antibiothérapie ciblée sur les résultats des examens bactériologiques.
C Mise en route d'un traitement par acyclovir.
D Mise en route d'un traitement par antifungique.
E Mise en toute d'une association de céphalosporine de 3e génération et d'aminoside.

Question 14

Après la 6e cure, l'hémogramme montre une Hémoglobine à 75 g/l faisant porter l'indication d'une transfusion de globules rouges. Une transfusion érythrocytaire est décidée du fait du retentissement clinique de l'anémie. Elle implique de disposer d'un bilan immuno-hématologique pré-transfusionnel.
Que doit-il comprendre ?

A La détermination du groupage sanguin ABO-RH1.
B La détermination du phénotypage RH-KEL.
C La détermination du phénotypage étendu.
D La recherche d'agglutinines irrégulières.
E La réalisation de l'épreuve directe de compatibilité.

Question 15

La recherche de RAI est retrouvée négative. Comment organisez-vous la transfusion ?

A Transfusion de 2 CGR non phénotypés.
B Transfusion de 2 CGR phénotypés.
C Transfusion de 2 CGR phénotypés compatibilisés.
D Transfusion en urgence vitale.
E Transfusion le lendemain.

Question 16

Vers la fin de la transfusion du second CGR, le patient fait une montée de température de 1,2 °C et présente quelques frissons. L'IDE vous appelle.
Quelles décisions prenez-vous ?

A L'interruption de la transfusion.
B La vérification du contrôle ultime ABO.
C La réalisation d'hémocultures.
D L'envoi de la poche incriminée en bactériologie.
E L'information de l'ETS.

Question 17

Un an après le début des transfusions érythrocytaires, une nouvelle recherche d'agglutinines irrégulières revient positive avec un anticorps anti-JK1.
Quelle est votre attitude ?

A La détermination du phénotypage étendu.
B La recherche d'une hémolyse.
C La déclaration d'un effet indésirable receveur.
D Un nouveau protocole : phénotypé-compatibilisé.
E Un nouveau protocole : phénotypé-CMV négatif-irradié.

Dossier progressif 11

Un patient de 63 ans consulte son médecin traitant pour la découverte d'une tuméfaction cervicale
Il ne signale pas d'amaigrissement, pas de fatigue ni perte de poids.
L'examen clinique retrouve une poly-adénopathie cervicale, axillaire, et inguinale bilatérale, ainsi qu'une splénomégalie discrète d'un travers de doigt.

Question 1
Quels sont les diagnostics pouvant être évoqués devant ce tableau clinique ?
A Lymphome malin non Hodgkinien.
B Toxoplasmose.
C Leucémie lymphoïde chronique.
D Leucémie myéloïde chronique.
E Infection HIV.

Question 2
Quels sont les examens à prescrire en première intention ?
A Hémogramme.
B CRP.
C Sérologie EBV.
D Sérologie HIV.
E Électrophorèse des protéines.

Question 3
Les résultats de l'hémogramme sont les suivants :
- GR : 4,73 G/l ;
- Hb : 135 g/l ;
- GB : 23,2 G/l ;
- PN : 12 % ;
- P Eo : 1 % ;
- Basophiles : 0 % ;
- Lympho : 84 % ;
- Mono : 3 % ;
- Plaquettes : 230 g/l ;

Devant ces résultats, quels examens proposez-vous ?
A Sérologie EBV.
B Électrophorèse des protéines.
C Immunophénotypage des lymphocytes.
D Myélogramme.
E Caryotype.

Question 4
Devant cette hyperlymphocytose chez un patient de 63 ans, quels sont les diagnostics pouvant être évoqués ?
A Infection HIV.
B Lymphome leucémique.
C Maladie de Waldenström.
D Infection EBV.
E Leucémie lymphoïde chronique.

Question 5
L'immunophénotypage montre qu'il s'agit d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC).
Cette LLC est un stade B de Binet. Quels sont les critères qui permettent de définir un stade B de Binet ?
A Plus d'une aire ganglionnaire envahie.
B Plus de deux aires ganglionnaires envahies.
C Plus de trois aires ganglionnaires envahies.
D Plaquettes supérieures à 100 G/l.
E Lymphocytose supérieure à 4 G/l.

Question 6
Parmi les facteurs pronostiques suivants, quels sont ceux qui concernent la LLC ?
A Pic monoclonal ≥ 25 g/l.
B Présence de ZAP 70.
C Anomalie chromosomique 17 p–.
D Translocation 14 – 18.
E État mutationnel des immunoglobulines.

Question 7
Parmi les examens suivants, quels sont ceux que vous prescrivez avant la mise en route du traitement ?
A Sérologies hépatite B et C.
B Bilan pré-transfusionnel.
C Sérologie HIV.
D Créatininémie, uricémie.
E Bilan hépatique.

Question 8
La chimio-immunothérapie décidée en réunion de concertation pluridiciplinaire (RCP) est le traitement de référence de la LLC, associant rituximab, fludarabine et endoxan (6 cures à 4 semaines d'intervalle).
Après la 3e cure sa femme téléphone parce que son mari présente depuis 24 heures des grands frissons, une fièvre à 39,5 °C et une toux gênante.
Qu'évoquez-vous ?
A Une progression de la maladie.
B Une allergie aux médicaments.
C Une complication infectieuse.
D Une pneumopathie.
E Une aplasie post-chimiothérapie.

Question 9
Que lui proposez-vous ?
A De faire hospitaliser son mari en urgence.
B De faire venir le médecin traitant.
C De faire pratiquer un hémogramme en urgence.
D De faire pratiquer une radiographie pulmonaire.
E De faire pratiquer des hémocultures par le laboratoire de ville.

Question 10
Le patient est hospitalisé en urgence.
Que faites-vous à son arrivée ?
A Hémocultures.
B Radiographie pulmonaire.
C Antibiothérapie associant céphalosporine de 3e génération + aminoside.
D Antibiothérapie associant céphalosporine de 3e génération + quinolone.
E Antibiothérapie par glycopeptide.

Question 11
Après chimiothérapie, ce patient est mis en rémission complète (disparition d'adénopathies, normalisation de l'hémogramme et normalisation de la maladie résiduelle)
Parmi les complications suivantes, quelles sont celles qui peuvent survenir ?
A Apparition d'un zona.
B Rechute de la maladie.
C Acutisation en leucémie aiguë.
D Survenue d'un 2e cancer.
E Survenue d'une pneumocystose.

Question 12

Trois ans plus tard surviennent une atteinte progressive de l'état général, des sueurs nocturnes, un amaigrissement de 6 kg. L'examen clinique ne retrouve pas le syndrome tumoral et l'hémogramme est normal.
À quelle(s) complication(s) devez-vous penser ?

A Complication infectieuse.
B Rechute de la maladie.
C Acutisation de la maladie.
D Syndrome de Richter.
E Cancer profond.

Question 13

Quels sont les examens que vous demandez en première intention ?

A CRP.
B LDH.
C Myélogramme.
D Biopsie ostéomédullaire.
E Scanner thoraco-abdomino-pelvien.

Question 14

Le scanner thoraco-abdomino-pelvien montre la présence d'une masse abdominale rétropéritonéale de 7 cm de diamètre.
Quels examens demandez-vous pour compléter le bilan à ce stade ?

A Myélogramme.
B Biopsie ganglionnaire.
C PET scanner.
D Biopsie ostéomédullaire.
E Ponction lombaire.

Question 15

La biopsie ganglionnaire confirme qu'il s'agit bien d'un lymphome B à grandes cellules.
Parmi les facteurs pronostiques suivants, quels sont ceux inclus dans l'index pronostique international (IPI) ?

A Augmentation des LDH.
B Hémoglobine < 120 g/l.
C Âge supérieur à 60 ans.
D Plus de 5 aires ganglionnaires envahies.
E Sueurs nocturnes.

Dossier progressif 12

Un homme de 45 ans se plaint depuis quelques jours de douleurs abdominales de la fosse iliaque droite sans horaires précis, à type de pesanteur.
Il a perdu 3 kg et dit ne pas avoir d'appétit. Ces douleurs sont mal calmées par le Paracétamol.
L'examen clinique retrouve une masse bien limitée de la fosse iliaque droite d'environ 7 cm de diamètre.

Question 1

Quels sont les diagnostics pouvant être évoqués :

A Cancer du testicule.
B Cancer du rein.
C Cancer du côlon.
D Lymphome malin.
E Mélanome métastatique.

Question 2

Quels sont les examens que vous demandez en première intention ?

A Hémogramme.
B CRP.
C Échographie abdominale.
D Alpha fœtoprotéine.
E LDH.

Question 3

L'hémogramme est normal, la CRP à 30 mg/l, l'alpha fœtoprotéine normale, les LDH augmentées à 640 UI/l, et l'échographie confirme la masse unique de la FID sans autre syndrome tumoral intra-abdominal.
Quel(s) examen(s) demandez-vous ?

A Ponction lombaire.
B TEP scanner.
C Biopsie ganglionnaire.
D IRM cérébrale.
E Échographie testiculaire.

Question 4

La biopsie ganglionnaire pratiquée montre qu'il s'agit d'un lymphome de Burkitt.
Quels examens demandez-vous dans le bilan d'extension de la maladie ?

A Scanner thoraco-abdomino-pelvien.
B TEP scanner.
C Ponction lombaire.
D IRM cérébrale.
E Biopsie ostéomédullaire.

Question 5

Quels sont les examens que vous demandez dans le bilan étiologique de la maladie ?

A Sérologie HIV.
B Sérologie Hépatite B.
C Sérologie Hépatite C.
D Sérologie EBV.
E Sérologie Hépatite A.

Question 6

Quels sont les examens que vous demandez dans le bilan préthérapeutique de ce lymphome de Burkitt qui va recevoir une polychimiothérapie – immunothérapie associant rituximab, oncovin, adriamycine, endoxan, méthotrexate à fortes doses et aracytine à fortes doses ?

A Échographie cardiaque.
B Sérologie Hépatite A.
C Sérologie Hépatite B.
D Sérologie Hépatite C.
E Épreuves fonctionnelles respiratoires.

Question 7

Le traitement commence par une association d'oncovin, d'endoxan et de corticoïdes à fortes doses.
Quelles sont les complications à redouter chez ce patient dans les cinq premiers jours de traitement ?

A Neuropathie à l'oncovin.
B Diabète cortico-induit.
C Cardiopathie toxique.
D Syndrome de lyse cellulaire.
E Aplasie post-chimiothérapie.

Question 8
La complication majeure est le syndrome de lyse cellulaire.
Quels sont les signes biologiques observés dans le syndrome de lyse cellulaire ?
A Hypokaliémie.
B Hyperuricémie.
C Hyperphosphorémie.
D Hypercalcémie.
E Augmentation des LDH.

Question 9
Concernant le traitement par méthotrexate à fortes doses, quelles sont les complications habituelles à surveiller au décours du traitement ?
A Toxicité rénale.
B Toxicité cardiaque.
C Toxicité pulmonaire.
D Toxicité neurologique.
E Toxicité hépatique.

Question 10
Durant l'aplasie de la première cure de chimiothérapie survient à domicile une fièvre à 40°. Vous le faites hospitaliser.
Que faites-vous à l'arrivée du patient à l'hôpital ?
A NFS, plaquettes.
B ECBU.
C Scanner thoracique
D Hémoculture.
E Dosage CRP.

Question 11
Concernant la mise en route de l'antibiothérapie, quelle attitude proposez-vous ?
A Mise en route d'une antibiothérapie à large spectre associant céphalosporine de 3e génération et aminoside.
B Mise en toute d'une antibiothérapie par vancomycine.
C Mise en route d'une antibiothérapie ciblée après le résultat des hémocultures.
D Mise en route d'un traitement par antifongiques IV.
E Simple surveillance.

Question 12
Durant l'aplasie, vous amenez à faire pratiquer une transfusion de GR.
Sur quelles indications ?
A Hémoglobine < 100 g/l.
B Hémoglobine < 90 g/l.
C Hémoglobine < 80 g/l.
D Hémoglobine < 70 g/l.
E Aplasie post-chimiothérapie.

Question 13
Quel(s) type(s) de culots globulaires transfusez-vous (Recherche d'agglutinines irrégulières négatives) ?
A Culots globulaires standards.
B Culots globulaires déleucocytés.
C Culots globulaires phénotypés.
D Culots globulaires compatibilisés.
E Culots globulaires déplasmatisés.

Question 14
Vous êtes aussi amené à transfuser des plaquettes. Quelles en sont les indications ?
A Étiologie centrale (aplasie post-chimiothérapie).
B Survenue d'un syndrome hémorragique (hémorragie digestive de volume modéré) associé à la thrombopénie.
C Plaquettes < 100 G/l.
D Plaquettes < 20 G/l.
E Plaquettes < 50 G/l.

Question 15
Parmi ces complications quelles sont celles pouvant survenir à distance de ce traitement ?
A Zona.
B Deuxième cancer.
C Fibrose pulmonaire.
D Neuropathie.
E Stérilité.

Dossier progressif 13

Monsieur A., 35 ans, est adressé aux urgences pour une fièvre à 40 °C depuis 24 heures associée à une douleur basi-thoracique gauche et une dyspnée modérée. Depuis 3 semaines il présente une asthénie avec une infection ORL d'allure virale puis une bronchite sans amélioration sous antibiotiques de type macrolides et corticoïdes.
Il a perdu 3 kg. Il a une pression sanguine artérielle à 10/6 mm de Hg, un pouls à 100 battements/min, une Sa02 à 94 % au saturomètre en Air Ambiant. Il a une rate perçue à 5 cm de débord costal et l'auscultation met en évidence un foyer de crépitants de la base gauche. La radiographie thoracique trouve une opacité de la base gauche. L'ECG est normal.
Le bilan biologique est le suivant :
- Leucocytes 180 × 10^9/L ;
- Polynucléaires neutrophiles 52 % ;
- Lymphocytes 20 % ;
- Éosinophiles 3 % ;
- Basophiles 3 %, Monocytes 5 % ;
- Promyélocytes 3 % ;
- Myélocytes 9 % ;
- Métamyélocytes 11 % ;
- Blastes 1 % ;
- Hémoglobine 10,9 g/dl ;
- VGM 75 fl
- Plaquettes 479 × 10^9/L ;
- CRP 200 mg/l ;
- TCA 38/33 secondes ;
- TP 80 % ;
- Fibrine 6,1 g/l ;
- Na 142 mmol/L ;
- K 4,1 mmol/L ;
- Créatinine 55 µmol/L ;

- ASAT 19 UI/L ;
- ALAT 23 UI/L ;
- Bilirubine 4 μmol/L ;
- Phosphatases alcalines 55 μmol/L ;
- Gamma GT 40 mol/L.

Question 1
Parmi les anomalies suivantes quelles sont celles qui correspondent à cet hémogramme ?
A Une myélémie.
B Une hyperleucocytose réactionnelle.
C Une basophilie.
D Une anémie normocytaire.
E Une hyperlymphocytose.

Question 2
Comment complétez-vous le bilan en urgence ?
A Gazométrie artérielle.
B D Dimères.
C Scanner thoracique.
D Échographie abdominale.
E Angioscanner.

Question 3
En ce qui concerne la douleur basi-thoracique, vous évoquez :
A Une pneumopathie franche lobaire aiguë.
B Une embolie pulmonaire.
C Un angor.
D Un infarctus splénique.
E Une tumeur costale.

Question 4
En ce qui concerne l'hémogramme, vous évoquez :
A Un syndrome myéloprolifératif.
B Une leucémie myélomonocytaire chronique.
C Une leucémie myéloïde chronique.
D Une myélofibrose primitive.
E Une leucémie aiguë.

Question 5
Parmi les examens suivants, sélectionnez le plus approprié pour faire le diagnostic ?
A Un dosage de la ferritine plasmatique.
B Une biopsie de moelle.
C Une recherche sanguine de transcrit BCR-ABL.
D Une recherche sanguine de la mutation JAK2V617F.
E Un dosage sérique de la LDH.

Question 6
Ce type d'hémopathie :
A Est fréquemment révélée par une complication infectieuse.
B A un marqueur moléculaire BCR-ABL pathognomonique.
C Est associé à une immunodépression.
D Évolue sous traitement vers une leucémie aiguë.
E Est la plus fréquente des leucémies de l'adulte.

Question 7
Quelle anomalie métabolique est fréquemment associée ?
A Un syndrome de lyse.
B Une hyperkaliémie.
C Une hypercalcémie.
D Une hyperuricémie.
E Une hyponatrémie.

Question 8
Le diagnostic retenu est celui de Leucémie myéloïde chronique.
Parmi les anomalies de l'hémostase, laquelle est plus fréquemment observée ?
A Hyperfibrinémie.
B Temps de saignement allongé.
C Déficit en facteur V.
D TCA allongé.
E Déficit en protéine S.

Question 9
Parmi les examens suivants, un seul est utile pour le diagnostic, lequel ?
A Caryotype médullaire.
B Fibroscopie bronchique et lavage.
C Ponction lombaire.
D Immunophénotypage des lymphocytes circulants.
E Ponction splénique.

Question 10
Parmi les signes cliniques suivants, lequel est parfois associé à cette présentation ?
A Thrombose cérébrale.
B Priapisme.
C Syndrome de Raynaud.
D Fracture osseuse pathologique.
E Neuropathie périphérique.

Question 11
Ce tableau clinique est-il compatible avec une rupture splénique justifiant une laparotomie d'urgence ?
A Oui.
B Non.

Question 12
Ce tableau clinique correspond-il à une leucostase nécessitant une leukaphérèse d'urgence ?
A Oui.
B Non.

Question 13
Avant de débuter un traitement spécifique de cette maladie, il convient de :
A Obtenir la guérison de l'épisode infectieux.
B Débuter une hydratation alcaline.
C Débuter un hypo-uricémiant.
D Réduire la splénomégalie par irradiation.
E S'assurer d'une contraception efficace.

Question 14
Compte tenu de cette présentation clinique faut-il demander un groupage HLA ?
A Oui.
B Non.

Question 15
Le produit du gène de fusion BCR-ABL est :
A Une tyrosine kinase.
B Une sérine/thréonine kinase.
C Une phosphatase.

D Une métalloprotéinase.
E Une bêta-gluco-cérébrosidase.

Question 16

Un traitement médical *per os* par inhibiteur de tyrosine kinase (imatinib) est proposé pour la maladie hématologique, assez rapidement efficace et poursuivi ensuite avec des consultations régulières.
Mais 12 mois après le début du traitement, le patient revient avec un amaigrissement, des douleurs osseuses de la fièvre à 38° depuis une semaine et une sensation de gêne abdominale. À l'hémogramme on note 10 g d'Hb/dl, 15 × 10^9/L leucocytes (formule en attente), plaquettes 105 × 10^9/L
Quelle est l'hypothèse diagnostique ?
A Toxicité de l'imatinib.
B Infection.
C Accélération de la maladie.
D Nouvelle hémopathie maligne.
E Purpura thrombopénique immunologique.

Question 17

La formule leucocytaire revient montrant basophiles 25 %, myélémie 20 %, polynucléaires neutrophiles 35 % Monocytes 2 %, lymphocytes 15 %, éosinophiles 3 %
Parmi les examens suivants, lesquels sont ceux qui vont permettre le diagnostic ?
A Immunophénotypage des lymphocytes périphériques.
B Médullogramme.
C Immuno-électrophorèse.
D Caryotype médullaire.
E Quantification du transcrit BCR-ABL.

Question 18

Le diagnostic de progression est retenu, mais le traitement n'est pas débuté. Quelques semaines plus tard le patient est réhospitalisé avec des leucocytes à 280 000/mm^3 et 85 % de blastes circulants. Le reste de la numération retrouve : Hémoglobine : 6,2 g/dl VGM : 90 fl, Plaquettes à 15 G/l.
Vous évoquez :
A Leucémie myéloïde chronique en phase chronique.
B Polyglobulie de Vaquez.
C Leucémie aiguë.
D Myélodysplasie.
E Lymphome de Hodgkin.

Question 19

Quels examens demandez-vous pour mieux typer l'hémopathie :
A Myélogramme.
B Phénotype médullaire.
C Caryotype.
D Recherche de transcrit moléculaire.
E Ponction ganglionnaire.

Question 20

Le bilan de coagulation retrouve une CIVD. Dans la CIVD, on trouve :
A Un facteur V abaissé.
B Un TP augmenté.
C Un TCA diminué.
D Des plaquettes augmentées.
E Une hémoglobine inférieure à 7 g/dl.

Question 21

Le bilan métabolique est le suivant : Na : 140 mmol/L, K : 6 mmol/L, Bicarbonates : 15 mmol/L, Créatinine : 250 µmol/L, Acide urique : 800 µmol/L (260 < N < 450).
Il est exact de dire :
A Il n'y a pas de syndrome de lyse.
B Dans un syndrome de lyse, le phosphore est abaissé.
C Dans un syndrome de lyse, le calcium est augmenté.
D Dans un syndrome de lyse, le rein est épargné. L'insuffisance rénale ici est liée à un autre mécanisme.
E Le syndrome de lyse entraîne une hyperkaliémie aggravée par l'insuffisance rénale.

Dossier progressif 14

Une femme de 34 ans, originaire de la Guadeloupe, sans antécédents personnels ou familiaux particuliers consulte aux urgences pour des taches rouges apparues récemment sur les membres inférieurs. Elle relate des céphalées modérées.
L'examen clinique trouve une patiente essoufflée à l'effort, en bon état général. Il existe un purpura pétéchial des membres et du tronc, qui prédomine aux membres inférieurs.
Il n'y a pas de syndrome méningé. Les réflexes ostéotendineux sont vifs avec une amorce de trépidation épileptoïde.
Il n'y a pas d'organomégalie.
La NFS est la suivante :

HÉMATIES	2,690,000/mm^3	
– Hémoglobine	7,5 g/100 ml	
– Hématocrite	27,60 %	
– VGM	103 fl	
– TCM.Hb	31,6	
– CCM.Hb	34,5	
LEUCOCYTES	11,000/mm^3	
– Poly, neutrophiles	8,3 % soit	913/mm^3
– Poly, éosinophiles	0,1 % soit	11/mm3
– Poly, basophiles	0,1 % soit	11/mm^3
– Lymphocytes	90 % soit	9 900/mm^3
– Monocytes	1,5 % soit	165/mm^3
PLAQUETTES	5,000/mm^3	
RÉTICULOCYTES	11,0 % hématies	295,900/mm^3

Les autres examens complémentaires trouvent les éléments suivants :
- LDH : 4 380 U/L – Bilirubine libre 26 µmol/L – Haptoglobine indosable ;
- Transaminases normales ;

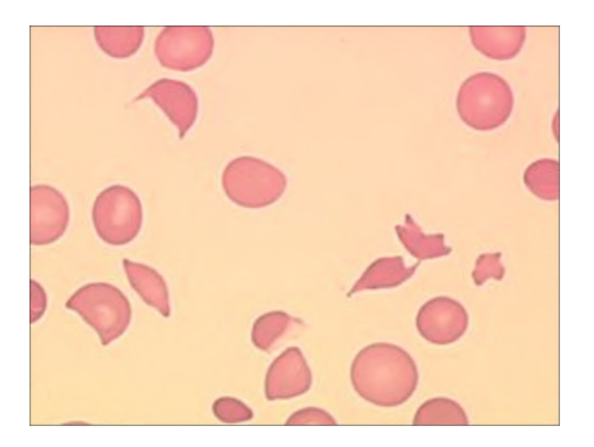


figure 1

- Créatininémie : 126 µmol/L ;
- Hémostase : TCA P/T 31 s/31 s ; TQ 80 % ; fibrinogène 4,1 g/l ; D-Dimères positifs ;
- Recherche de paludisme négative.

Question 1

Quels sont les deux examens à réaliser en priorité devant ce tableau ?

A Un fond d'œil.
B Un frottis sanguin.
C Un myélogramme.
D Un test de Coombs direct.
E Une recherche d'anticorps anti-plaquettes (MAIPA).

Question 2

Le frottis sanguin est représenté dans la figure 1. Sur ce frottis, vous observez typiquement :

A Une anisocytose.
B Des dacryocytes (hématies en larme).
C Des hématies falciformes.
D Des schizocytes (fragments d'hématies).
E Des acanthocytes (hématies spiculées).

Question 3

Un syndrome de micro-angiopathie thrombotique (MAT) est mis en évidence. Lesquels de ces examens complémentaires sont alors nécessaires à ce stade ?

A Une sérologie VIH.
B Une exploration de la protéine ADAMTS13 (activité + anticorps anti-ADAMTS13).
C Un dosage de β-HCG.
D Un dosage de troponine.
E Une exploration biochimique et génétique de la voie alterne du complément.

Question 4

ADAMTS13 est la protéase spécifique de clivage :

A Du facteur Willebrand.
B Du facteur VIII de la coagulation.
C Du fibrinogène.
D De la plasmine.
E De la thrombopoïétine.

Question 5

Parmi les propositions suivantes concernant le facteur Willebrand, lesquelles sont vraies ?

A Il est indispensable à l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium et à l'agrégation plaquettaire.
B Il est la protéine de transport du facteur VIII de la coagulation.
C Il est la protéine de transport du facteur IX de la coagulation.
D Son déficit provoque des thromboses veineuses.
E Son déficit provoque des thromboses artérielles.

Question 6

La thrombopénie sévère et l'insuffisance rénale modérée :

A Vous évoquent plus particulièrement le diagnostic de syndrome hémolytique et urémique.
B Vous évoquent plus particulièrement le diagnostic de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT)
C Suggèrent un déficit sévère (< 10 %) en ADAMTS13.
D Ne permettent pas de distinguer clairement un type particulier de MAT.
E Justifient d'attendre le résultat de l'exploration d'ADAMTS13 avant de débuter le traitement.

Question 7

Une carence en vitamine B12 sévère se distingue d'un PTT par les éléments suivants :

A Des réflexes ostéo-tendineux vifs.
B Une macrocytose franche.
C L'absence de schizocytes.
D Un taux de LDH plus bas.
E Le taux de réticulocytes bas.

Question 8

Vous retenez pour le moment le diagnostic de PTT. Vous débutez un traitement par échanges plasmatiques en urgence.

Que choisissez-vous parmi les modalités suivantes ?

A Échange plasmatique d'une masse et demie de plasma.
B Remplacement du plasma soustrait par du plasma thérapeutique (volume à volume).
C Les échanges plasmatiques se font quotidiennement.
D Les échanges plasmatiques se font trois fois par semaine.
E Vous préconisez une transfusion plaquettaire avant de mettre en place la voie veineuse centrale.

Question 9

Lesquelles de ces autres mesures adoptez-vous ?

A Des bolus de solumedrol.
B Une corticothérapie orale.
C De l'aspirine à dose antiagrégante (100 mg/j).
D Une transfusion de deux concentrés érythrocytaires en cas d'anémie < 7 g/Dl.
E Une anticoagulation par héparine non fractionnée ou HBPM.

Question 10

Après une réponse initiale satisfaisante (plaquettes > 60 G/l avec diminution des LDH à 1 500 U/L) au quatrième jour du traitement, on constate au huitième jour une aggravation de la thrombopénie à 12 G/l avec élévation des LDH. L'examen clinique est normal. L'activité ADAMTS13 étudiée au diagnostic est indétectable (< 10%) et associée à des anticorps anti-ADAMTS13, confirmant le diagnostic de PTT.
Que proposez-vous ?

A La poursuite des échanges plasmatiques seuls.
B L'introduction de rituximab (4 perfusions) en association aux échanges plasmatiques quotidiens.
C L'introduction de rituximab (4 perfusions) avec l'arrêt des échanges plasmatiques.
D L'introduction de rituximab (4 perfusions) avec la poursuite des échanges plasmatiques un jour sur deux.
E Une splénectomie.

Question 11

Un PTT auto-immun doit faire rechercher les principales situations cliniques suivantes qui lui sont parfois associées :

A Une infection par le VIH.
B Une maladie systémique.
C Une grossesse.
D Une allogreffe de cellules-souches hématopoïétiques.
E Une chimiothérapie par gemcitabine.

Question 12

La patiente guérit de son épisode.
Que surveillez-vous chez cette patiente au cours du suivi ?

A NFS, réticulocytes, LDH, haptoglobinémie, créatininémie.
B Contrôle de l'activité d'ADAMTS13 en rémission puis seulement si suspicion de rechute.
C Contrôle de l'activité d'ADAMTS13 en rémission puis trimestriel au long cours.
D Le contrôle des anticorps anti-ADAMTS13 seuls suffit.
E Contrôle annuel des FAN, ± anticorps anti-ADN natif si positifs au diagnostic, et protéinurie.

Question 13

Trois ans plus tard, alors que la patiente va bien et que l'examen clinique et la NFS sont normaux, l'étude systématique de l'activité ADAMTS13 est retrouvée à 27 %, puis trois mois plus tard < 10 % avec des anticorps anti-ADAMTS13 positifs par ELISA.
Que faites-vous :

A Vous poursuivez les surveillances trimestrielles en expliquant à la patiente que le risque de rechute est désormais plus important.
B Des injections de vincristine.
C Une nouvelle perfusion de rituximab.
D Un traitement par ciclosporine.
E Des perfusions de plasma.

Question 14

Il est exact que l'incidence annuelle du PTT en France est de :

A < 1 cas par million d'habitants.
B 2 à 3 cas par million d'habitants.
C 30 cas par million d'habitants.
D 1 cas pour dix mille habitants.
E 1 cas par millier d'habitants.

Question 15

Il est exact qu'un premier épisode de PTT survenant au cours de la grossesse peut être d'origine congénitale dans :

A Aucun des cas.
B < 1 % des cas.
C 5 % des cas.
D 25 % des cas.
E Près de 50 % des cas s'il s'agit d'une première grossesse.

Dossier progressif 15

M. X, 25 ans se rend aux urgences pour une dyspnée et une orthopnée se majorant depuis plus d'une semaine. Il ne peut pas s'allonger et doit rester en position assise pour respirer. En l'examinant, vous notez un œdème du visage et du cou avec un comblement des creux sus-claviculaire.

Question 1

Quel tableau clinique évoquez-vous en premier ?

A Un œdème de Quincke.
B Une épiglottite.
C Une dyspnée laryngée.
D Un ganglion de Troisier.
E Un syndrome cave supérieur.

Question 2

Devant cette présentation évoquant un syndrome cave supérieur, vous demandez une radio thoracique qui montre un élargissement du médiastin par une masse médiastinale.
Quelle(s) est (sont) la (ou les) hémopathies malignes qu'il faut évoquer devant une masse médiastinale ?

A Lymphome de Hodgkin.
B Lymphome B diffus à grandes cellules.
C Lymphome primitif du médiastin.
D Lymphome lymphoblastique.
E Leucémie lymphoïde chronique.

Question 3

En dehors d'une hémopathie maligne quel(s) autre(s) diagnostic(s) peut-on évoquer ?

A Tératome.
B Thymome.
C Cancer broncho-pulmonaire.
D Mélanome.
E Seminome.

Question 4

Quel(s) examen(s) permettra(ont) de poser le diagnostic avec certitude ?

A FDG-PET.
B Fibroscopie bronchique.

C Biopsie pour examen anatomopathologique.
D Dosage des marqueurs tumoraux sanguins.
E Immunophénotypage des lymphocytes circulants.

Question 5
L'analyse de la pièce de biopsie montre qu'il s'agit d'un lymphome de Hodgkin. Vous recevez les résultats suivants :
NFS : Hb = 10 g/dl, Ht 0,35 ; CCMH = 35 %, TCMH = 31 pg, VGM = 95 fL, PNN = 13 G/l, lymphocytes 1,5 G/l, monocytes 0,4 G/l, plaquettes 550 G/l. Concernant l'analyse de l'hémogramme, quelle(s) réponse(s) sont exactes ?
A Anémie microcytaire hyperchrome.
B Anémie normocytaire arégénérative.
C Anémie normochrome.
D Hyperleucocytose.
E Thrombopénie.

Question 6
Quel(s) examen(s) biologique(s) demandez-vous pour explorer le mécanisme de l'anémie ?
A Réticulocytes.
B Haptoglobine.
C VS.
D Bilirubine libre.
E Coombs direct.

Question 7
Quelle, est selon vous et dans le contexte, la cause la plus probable de l'anémie ainsi décrite (rappel NFS : Hb = 10 g/dl, Ht 0,35 ; CCMH = 35 %, TCMH = 31 pg, VGM = 95 fL, PNN = 13 G/l, lymphocytes 1,5 G/l, monocytes 0,4 G/l, plaquettes 550 G/l) ?
A Anémie inflammatoire.
B Anémie par carence martiale.
C Anémie par carence en folate.
D Thalassémie.
E Anémie hémolytique.

Question 8
Quels sont les examens d'imagerie médicale indispensables au bilan d'extension dans un lymphome de Hodgkin ?
A Scanner cervical/thoracique/abdomino-pelvien (1).
B FDG-PET.
C Lymphographie bipédieuse.
D Scintigraphie osseuse.
E Échographie cardiaque.

Question 9
Le bilan d'extension retrouve des adénopathies inguinales, péri-hépatiques, cervicales et axillaires en plus de la masse médiastinale. La FDG-TEP ne décrit pas d'autre atteinte.
En tenant compte de la présence de sueurs nocturnes, d'une perte de poids de plus de 10 kg en 3 mois, de l'anémie inflammatoire et des résultats du bilan d'extension, comment classeriez-vous la pathologie selon la classification Ann Arbor ?
A Grade 3b.
B Stade C.
C Stade T4, N3, M0.
D Stade IIIB-b.
E Score ISS 3.

Dossier progressif 16

Mme R, 54 ans, se présente en consultation pour « anomalies de sa prise de sang » réalisée de façon systématique par son médecin traitant. Elle a comme antécédent une hypertension artérielle traitée depuis 3 ans par bisoprolol. À l'examen clinique, la patiente est en bon état général. Elle pèse 69 kg pour 158 cm. Elle est apyrétique. Il n'y a pas d'adénopathie périphérique. L'examen cardio-vasculaire et pulmonaire est sans particularité. L'abdomen est souple et indolore, il n'y a pas d'hépato-splénomégalie palpable, pas de trouble du transit.
La NFS montre :
Hémoglobine : 12,9 g/dl, VGM : 77 fl, Ht : 38 %, plaquettes : 810 G/l, leucocytes : 11,14 G/l, polynucléaires neutrophiles : 8,3 G/l, lymphocytes : 1,9 G/l, monocytes : 0,5 G/l, éosinophiles : 4 G/l, basophiles : 0,04 G/l.

Question 1
Quelle(s) est (sont) la (les) caractéristique(s) de cette NFS :
A Polynucléose neutrophile.
B Hyperéosinophilie.
C Hyperlymphocytose.
D Microcytose.
E Thrombocytose.

Question 2
Quel(s) examen(s) prescrivez-vous à visée exploratoire en première intention ?
A Contrôle du prélèvement de sang sur citrate.
B CRP.
C Électrophorèse de l'hémoglobine.
D Érythropoïétine.
E Recherche de mutation de JAK2 sur prélèvement médullaire.

Question 3
Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
A L'insuffisance rénale est une cause de microcytose.
B Le volume globulaire moyen calculé est le rapport entre l'hématocrite et le nombre d'hématies.
C La microcytose est une des caractéristiques de l'hémolyse chronique.
D L'anémie microcytaire dans la carence martiale est liée à un défaut de synthèse de l'ADN des hématies.
E L'hyperthyroïdie est une des étiologies des anémies microcytaires.

Question 4
Quelle(s) est (sont) la (les) étiologie(s) pouvant être associée(s) à une thrombocytose ?
A Leucémie myéloïde chronique.
B Splénectomie.
C Carence vitaminique.
D Polyglobulie de Vaquez.
E Corticothérapie.

Question 5

La patiente vous montre sa NFS datant de 3 ans qui ne présente aucune anomalie et celle de l'année dernière avec un taux de plaquettes à 750 G/l.
Quel(s) élément(s) clinique(s) peut (peuvent) être généralement associé(s) à un syndrome myéloprolifératif ?

A Une splénomégalie.
B Une mélanodermie.
C Un prurit aquagénique.
D Des érythromélalgies.
E Une hypertrophie gingivale.

Question 6

Quelle(s) anomalie(s) cytogénétique(s) et/ou moléculaires peut (peuvent) être associée(s) à un syndrome myéloprolifératif ?

A Une mutation de JAK2.
B Une délétion 5q.
C Une translocation t(15 ; 17).
D Une translocation t(9 ; 22).
E Une mutation de CALR.

Question 7

Les recherches en biologie moléculaires trouvent une mutation du gène JAK2. Au vu de l'ensemble des éléments cliniques et biologiques, quel(s) diagnostic(s) retenez-vous ?

A Une maladie de Vaquez.
B Une myélofibrose primitive.
C Un syndrome myéloprolifératif.
D Une leucémie myélomonocytaire chronique.
E Une thrombocytémie essentielle.

Question 8

Quelle(s) est (sont) la (les) caractéristique(s) des syndromes myéloprolifératifs ?

A Il s'agit d'une hyperproduction de cellules myéloïdes immatures par la moelle osseuse.
B La leucémie myéloïde chronique est caractérisée par une fibrose médullaire associée à une hyperproduction médullaire.
C Les cellules sanguines produites sont morphologiquement anormales avec un blocage de maturation.
D Un des risques est l'évolution vers une leucémie aiguë.
E Ils sont souvent associés à une splénomégalie et des adénopathies bilatérales et symétriques.

Question 9

Vous débutez un traitement par aspirine 75 mg par jour.
Quelques mois plus tard, la patiente se présente avec un mollet inflammatoire. l'écho-Doppler trouve une thrombose veineuse profonde en regard des veines poplitées.
La NFS montre un taux de plaquettes à 910 G/l. La créatinine est à 97 μmol/L, la patiente pèse 60 kg. La patiente vous dit n'avoir pas pris l'aspirine car elle ne se sentait pas malade.
Quel(s) traitement(s) instituez-vous ?

A Injection sous-cutanée quotidienne de fondaparinux avec surveillance de l'activité anti-Xa 3 à 5 heures après l'injection.
B Injection sous-cutanée quotidienne d'héparine de bas poids moléculaire avec une surveillance de l'activité anti-Xa 12 heures après l'injection.
C Injection sous-cutanée quotidienne de fondaparinux.
D Traitement antiagrégant plaquettaire 1 000 mg par jour.
E Introduction des antivitamines K (AVK) entre 4 et 5 jours après le début du traitement par héparinothérapie

Question 10

La patiente vous demande quelle(s) est (sont) la (les) contre-indication(s) aux AVK.
Quel(s) est (sont) la (les) réponse(s) correcte(s) ?

A L'association avec l'aspirine > 1 g par jour.
B L'insuffisance hépatocellulaire sévère.
C La prise de chou-fleur et de lentilles.
D La prise pendant le deuxième trimestre de la grossesse.
E La prise de millepertuis.

Question 11

À distance de l'épisode thrombotique, vous suivez régulièrement la patiente. Elle prend un traitement par hydroxyurée (Hydréa®) quotidiennement et de l'aspirine à faible dose. Quelques années plus tard, en consultation, la patiente se plaint d'une asthénie avec des douleurs osseuses et d'un amaigrissement de 6 kg dans les 4 derniers mois avec l'apparition de sueurs nocturnes. À l'examen clinique, vous notez une pâleur cutanéo-muqueuse et une tachycardie à 108 bpm. À l'examen clinique, vous trouvez une splénomégalie **de 3 travers de doigt** sous le rebord costal.
Sa NFS montre :

- hémoglobine : 7,3 g/dl ;
- hématocrite : 29 % ;
- VGM : 96 fl ;
- réticulocytes : 29 G/l ;
- plaquettes : 33 G/l ;
- leucocytes : 1,4 G/l ;
- polynucléaires neutrophiles : 0,62 G/l ;
- lymphocytes : 0,3 G/l
- éosinophiles : 0,1 G/l ;
- basophiles : 0,05 G/l ;
- monocytes : 0,15 G/l ;
- métamyélocytes : 3 % ;
- myélocytes : 2 % ;
- blastes : 2 % ;
- présence de dacryocytes ;

Quelle(s) est (sont) votre (vos) hypothèse(s) diagnostique(s) ?

A Une leucémie aiguë lymphoblastique.
B Un myélome multiple.
C Un syndrome de Richter.

D Une leucémie myélomonocytaire chronique.
E Une myélofibrose secondaire.

Question 12

Vous prescrivez une transfusion de 2 concentrés globulaires. Quelle(s) est (sont) la (ou les) complication(s) à court terme possible(s) ?

A L'œdème pulmonaire lésionnel post-transfusionnel qui survient dans les 6 heures après la transfusion.
B Une surcharge volémique.
C La surcharge en fer.
D L'allo-immunisation anti-leucocytaire.
E La surcharge en citrate.

Question 13

Vous réalisez un myélogramme.
Quel(s) est (sont) l'(les) élément(s) recherché(s) sur cet examen ?

A L'appréciation de la richesse globale en cellules.
B La détermination en nombre absolu des cellules observées sur l'étalement médullaire.
C Une étude morphologique qualitative des cellules.
D Une définition de l'architecture médullaire.
E Un décompte des cellules du microenvironnement (ostéoblastes, mastocytes…).

Le myélogramme est inaspirable. Vous réalisez une biopsie ostéomédullaire qui trouve une moelle osseuse pauvre avec une fibrose réticulinique de stade 3 et 3 % de cellules immatures CD34+. Vous concluez donc à une myélofibrose secondaire à une thrombocytémie essentielle JAK2 positive.

Question 14

14- La patiente vous pose plusieurs questions sur le fait d'être en affection longue durée (ALD). Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

A La participation financière du patient aux soins et prestations qui se rapportent à cette affection, dénommée « ticket modérateur » est supprimée.
B Si le patient bénéficie d'une assurance complémentaire, celle-ci prendra en charge financièrement le ticket modérateur, dans le cas contraire, ce sera la caisse d'assurance maladie qui prendra en charge le ticket modérateur.
C Toutes les maladies chroniques sont des ALD.
D La prise en charge à 100 % des soins et prestations d'un patient pour une ALD est soumise à l'avis du médecin-conseil de l'Assurance maladie.
E Le protocole de soins est établi pour une durée déterminée qui est indiquée sur le protocole par le médecin généraliste référent du patient.

Question 15

Malgré un premier traitement, la pancytopénie s'aggrave. La patiente doit être transfusée de plus en plus régulièrement. Il est décidé de réaliser une allogreffe de cellules-souches hématopoïétiques.
Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

A La probabilité d'avoir un donneur familial HLA-compatible dans la fratrie est théoriquement de 25 %.
B La ciclosporine, traitement immunosuppresseur, fait partie des agents alkylants.
C Les gènes HLA sont localisés sur le chromosome 11.
D Les réactivations de l'EBV et du CMV sont fréquentes après allogreffe.
E Le principe consiste en l'injection au patient de cellules-souches provenant d'un sujet sain.

Dossier progressif 17

Vous recevez en consultation spécialisée M. M., 72 ans, pour anémie (Hémoglobine a 10,8 g/dl) constatée sur deux bilans et semblant s'aggraver dans le temps. Ce bilan était un bilan annuel demandé par son médecin traitant. Ce patient a pour antécédent une hypertension artérielle équilibrée traitée par amlodipine.
Le reste du bilan est le suivant :
NFS : Leucocytes 6 G/l ; 55 % de Polynucléaires neutrophiles, 35 % de Lymphocytes, 8 % de Monocytes 2 % d'éosinophiles et 0 % de basophiles ; VGM à 101 µ3 ; Plaquettes à 172 G/l. Clairance de la Créatinine en MDRD à 100 ml/min. Natrémie à 140 mmol/L et Potassium à 4.1 mmol/L ; les protides totaux sont à 95 g/l (65-79 g/l) et la CRP à 2 mg/l.
L'examen clinique est sans particularité.

Question 1

Quelle est la caractéristique de cette anémie chez ce patient ?

A Normocytaire régénérative.
B Normocytaire arégénérative.
C Macrocytaire régénérative.
D Macrocytaire arégénérative.
E Macrocytaire.

Question 2

Quel est l'examen qui va permettre l'exploration en première intention de l'hyperprotidémie chez un patient de 72 ans ?

A L'immuno-électrophorèse des protides.
B L'électrophorèse de l'hémoglobine.
C Une protéinurie des 24 heures.
D Une immuno-électrophorèse des protides urinaires.
E L'électrophorèse des protides sériques.

Question 3

Comment interprétez-vous cet examen d'albumine (figure 2) ?

A Il existe une hypo-albuminémie marquée.
B Il existe un syndrome inflammatoire.

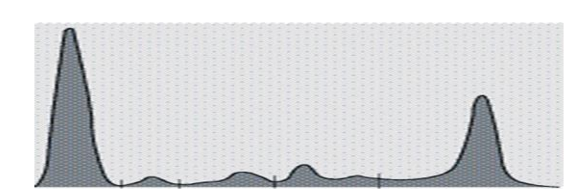


figure 2

C Il existe un déficit en alpha-1 anti-trypsine.
D Il existe un pic d'aspect monoclonal.
E Il existe une hypogammaglobulinémie.

Question 4

Quel examen demandez-vous pour caractériser un pic sérique en gamma à l'électrophorèse mesurée à 20 g/l et confirmer l'aspect monoclonal ?
A L'immunofixation des protides sériques.
B L'électrophorèse de l'hémoglobine.
C Une protéinurie des 24 heures.
D Une immunofixation des protides urinaires.
E L'électrophorèse des protides sériques.

Question 5

Comment interprétez-vous l'examen suivant (figure 3), réalisé devant un pic à 20 g/l à l'électrophorèse des protides :
A Il n'y a pas de gammapathie monoclonale.
B On retrouve une IgG lambda monoclonale.
C On retrouve une IgG kappa monoclonale.
D On retrouve une IgA lambda monoclonale.
E On retrouve une IgA kappa monoclonale.

Question 6

Quels examens complémentaires demandez-vous pour l'exploration d'une gammapathie monoclonale ?
A Une protéinurie des 24 heures.
B Un dosage de la vitamine 25 OH-D3.
C Un dosage du calcium.
D Une mesure de la clairance de la créatinine.
E Un dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensinogène.

Question 7

Quel(s) élément(s) du bilan radiologique demandez-vous devant une gammapathie monoclonale ?
A Radiographie du crâne face + profil.
B Radiographie du rachis complet Face + profil.
C Radiographie des humérus et Fémurs.
D Radiographie du bassin.
E Radiographie du gril costal droit et gauche.

Question 8

Vous choisissez de réaliser un myélogramme devant une gammapathie monoclonale :
A Le myélogramme permet une analyse architecturale de la moelle osseuse.

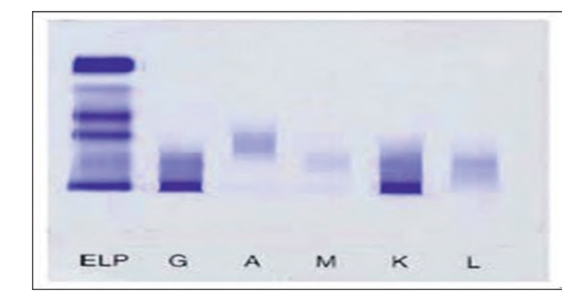


figure 3

B Le myélogramme permet une analyse quantitative et qualitative des cellules hématopoïétiques.
C Sa réalisation nécessite une anesthésie générale.
D Des sites de ponction possibles sont le sternum et la crête iliaque postérieure.
E Un site de ponction possible est le crâne.
L'ensemble du bilan réalisé est normal dont le myélogramme.

Question 9

Quel est votre diagnostic devant une gammapathie monoclonale avec myélogramme bilan radiologique, NFS, calcémie et créatinine normaux ?
A Myélome multiple.
B Leucémie lymphoïde chronique.
C Lymphome de bas grade type folliculaire.
D Gammapathie monoclonale de signification indéterminée.
E Aucun diagnostic n'est possible à ce niveau-là.

Question 10

Vers quelles maladies une gammapathie monoclonale peut-elle évoluer, indépendamment de l'isotype ?
A Myélome multiple.
B Leucémie lymphoïde chronique.
C Lymphome de bas grade type folliculaire.
D Maladie de Waldenström (lymphome lymphoplasmocytaire).
E Aucune de ces maladies.

Question 11

Deux ans plus tard ce patient âgé, suivi pour une gammapathie monoclonale IgG kappa, revient vous voir pour des douleurs osseuses diffuses.
Quels sont les deux premiers diagnostics à évoquer ?
A Fractures ostéoporotiques.
B Cancer de la prostate.
C Cancer du poumon.
D Myélome multiple.
E Maladie de Waldenström (lymphome lymphoplasmocytaire).

Question 12

Quels examens demandez-vous devant une suspicion de myélome ?
A Une numération formule sanguine (NFS).
B Une calcémie.
C Une protéinurie des 24 heures.
D Un myélogramme.
E Bilan du squelette osseux (radiographies standards ou scanner osseux corps entier faible dose d'irradiation).

Question 13

Le myélogramme réalisé chez un patient retrouve 25 % de plasmocytes dystrophiques avec un pic IgG kappa à 46 g/l. Quel est votre diagnostic ?
A C'est toujours une gammapathie monoclonale de signification indéterminée.
B C'est une leucémie lymphoïde chronique.
C C'est une maladie de Waldenström (lymphome lymphoplasmocytaire).

D C'est un myélome multiple.
E On ne peut pas faire de diagnostic avec les éléments.

Question 14

Chez un patient atteint de myélome multiple, la Numération Formule Sanguine trouve : hémoglobine : 9,3 g/dl ; VGM à 89 µ3 ; Réticulocytes à 40 G/l ; Leucocytes : 6,3 G/l ; 55 % de Polynucléaires neutrophiles, 35 % de Lymphocytes, 8 % de Monocytes 2 % d'éosinophiles et 0 % de basophiles ; Clairance à la Créatinine : 28 ml/min ; calcémie : 3,42 mmol/L.
Quelles sont les hypothèses pour expliquer les anomalies de la NFS ?

A L'infiltration tumorale du myélome multiple.
B L'inhibition de l'érythropoïèse par un mécanisme d'apoptose de l'érythroblaste par le plasmocyte malin.
C Le pic monoclonal entraîne une hémolyse.
D L'hypercalcémie explique en partie l'anémie.
E Aucune de ces réponses.

Question 15

À propos de l'atteinte osseuse au cours du myélome multiple, il est exact que :

A Elle est rare.
B Elle est indolore.
C Le risque de fracture pathologique est important à prendre en compte, notamment au niveau du rachis avec un risque de compression médullaire.
D Elle est le reflet de métastases de la maladie.
E Elle se manifeste généralement par des lacunes osseuses.

CHAPITRE 27

Dossiers progressifs

Réponses

Dossier progressif 1

Question 1
Réponses exactes : A, B, C

Question 2
Réponses exactes : C, E

Question 3
Réponse exacte : B

Question 4
Réponse exacte : D

Question 5
Réponse exacte : E

Question 6
Réponses exactes : A, C

Question 7
Réponses exactes : A, C, D, E

Question 8
Réponse exacte : D

Question 9
Réponse exacte : C

Question 10
Réponses exactes : A, B, C, D

Question 11
Réponse exacte : B

Question 12
Réponses exactes : A, E

Dossier progressif 2

Question 1
Réponse exacte : C

Question 2
Réponse exacte : D

Question 3
Réponse exacte : E

Question 4
Réponse exacte : A

Question 5
Réponses exactes : A, C

Question 6
Réponse exacte : B

Question 7
Réponse exacte : E

Question 8
Réponses exactes : B, C, D

Question 9
Réponses exactes : A, D

Question 10
Réponses exactes : A, C

Question 11
Réponses exactes : B, C, E

Question 12
Réponse exacte : D

Dossier progressif 3

Question 1
Réponses exactes : A, B, E

Question 2
Réponses exactes : B, C

Question 3
Réponses exactes : A, B, C

Question 4
Réponses exactes : A, B

Question 5
Réponses exactes : B, C, D

Question 6
Réponses exactes : D, E

Hématologie

Question 7
Réponses exactes : A, B, D

Question 8
Réponses exactes : A, B, C, E

Question 9
Réponses exactes : A, C, E

Question 10
Réponses exactes : C, D, E

Question 11
Réponses exactes : A, C, D, E

Question 12
Réponses exactes : A, B

Question 13
Réponses exactes : A, C

Question 14
Réponses exactes : A, B, C

Question 15
Réponses exactes : C, D, E

Dossier progressif 4

Question 1
Réponse exacte : B

Question 2
Réponses exactes : B, C, D

Question 3
Réponse exacte : C

Question 4
Réponse exacte : B, D

Question 5
Réponse exacte : C

Question 6
Réponse exacte : A

Question 7
Réponses exactes : A, C

Question 8
Réponses exactes : B, D, E

Question 9
Réponse exacte : A, B, D

Question 10
Réponse exacte : B

Question 11
Réponses exactes : A, C, E

Question 12
Réponses exactes : A, E

Question 13
Réponses exactes : B, C

Question 14
Réponse exacte : A, C, E

Dossier progressif 5

Question 1
Réponse exacte : D

Question 2
Réponses exactes : A, C, D, E

Question 3
Réponse exacte : E

Question 4
Réponse exacte : E

Question 5
Réponses exactes : A, C, D, E

Question 6
Réponses exactes : A, D

Question 7
Réponse exacte : C

Question 8
Réponses exactes : A, C, D, E

Question 9
Réponse exacte : A, B, C, D

Question 10
Réponse exacte : A, E

Question 11
Réponses exactes : C, E

Question 12
Réponse exacte : B

Question 13
Réponses exactes : B, D

Question 14
Réponses exactes : A, C, E

Question 15
Réponse exacte : B

Dossier progressif 6

Question 1
Réponses exactes : A, B, C

Question 2
Réponses exactes : A, B, C, D

Question 3
Réponse exacte : B

Question 4
Réponses exactes : A, B, C, D, E

Question 5
Réponses exactes : B, C

Question 6
Réponses exactes : A, B, C, D, E

Question 7
Réponses exactes : A, E

Question 8
Réponse exacte : A

Question 9
Réponses exactes : B, E

Question 10
Réponse exacte : C

Question 11
Réponse exacte : C

Question 12
Réponses exactes : A, C

Question 13
Réponses exactes : B, C

Question 14
Réponse exacte : C

Question 15
Réponses exactes : A, B

Dossier progressif 7

Question 1
Réponse exacte : ?

Question 2
Réponses exactes : A, B, C, E

Question 3
Réponses exactes : D, C, A, E, B

Question 4
Réponse exacte : A, C, D

Question 5
Réponses exactes : A, D, E

Question 6
Réponses exactes : A, B

Question 7
Réponses exactes : A, B, D, E

Question 8
Réponse exacte : B

Question 9
Réponses exactes : A, B, C, D, E

Question 10
Réponses exactes : A, B, C

Question 11
Réponses exactes : B, C, D

Question 12
Réponse exacte : C

Question 13
Réponses exactes : A, B

Question 14
Réponses exactes : B, E

Question 15
Réponses exactes : C, D, E

Dossier progressif 8

Question 1
Réponses exactes : A, D, E

Question 2
Réponses exactes : A, B, D

Question 3
Réponses exactes : B, C, E

Question 4
Réponses exactes : A, B, C

Question 5
Réponse exacte : C

Question 6
Réponses exactes : A, C, D, E

Question 7
Réponses exactes : B, C, D

Question 8
Réponses exactes : A, B, C, D

Question 9
Réponses exactes : A, B, C, D, E

Question 10
Réponses exactes : A, C, D, E

Question 11
Réponses exactes : A, B, D

Question 12
Réponses exactes : B, C, D

Question 13
Réponses exactes : A, B, C, E

Question 14
Réponses exactes : A, B, D

Question 15
Réponses exactes : C, D, E

Dossier progressif 9

Question 1
Réponses exactes : C, D

Question 2
Réponses exactes : A, B, C, E

Question 3
Réponse exacte : D

Question 4
Réponses exactes : B, C, E

Question 5
Réponses exactes : A, B, C

Question 6
Réponses exactes : C, E

Question 7
Réponses exactes : B, C, E

Question 8
Réponses exactes : A, C, D

Question 9
Réponses exactes : A, C, D

Question 10
Réponses exactes : A, D

Question 11
Réponses exactes : A, B, E

Question 12
Réponse exacte : D

Question 13
Réponses exactes : B, E

Question 14
Réponses exactes : A, C, D

Question 15
Réponses exactes : A, B, E

Question 16
Réponses exactes : A, C, E

Dossier progressif 10

Question 1
Réponses exactes : A, B, C, D, E

Question 2
Réponses exactes : A, B, E

Question 3
Réponse exacte : C

Question 4
Réponses exactes : B, C, D, E

Question 5
Réponses exactes : B, C, D

Question 6
Réponse exacte : A

Question 7
Réponses exactes : B, C, D, E

Question 8
Réponse exacte : A

Question 9
Réponses exactes : B, D, E

Question 10
Réponses exactes : A, B, C

Question 11
Réponses exactes : A, B, D, E

Question 12
Réponses exactes : A, B, D, E

Question 13
Réponses exactes : A, E

Question 14
Réponses exactes : A, B, D

Question 15
Réponses exactes : B, E

Question 16
Réponses exactes : A, B, C, E

Question 17
Réponses exactes : A, C, D

Dossier progressif 11

Question 1
Réponses exactes : A, C, E

Question 2
Réponses exactes : A, B, D

Question 3
Réponses exactes : B, C

Question 4
Réponses exactes : B, C, E

Question 5
Réponses exactes : B, D, E

Question 6
Réponses exactes : B, C, E

Question 7
Réponses exactes : A, B, C, D, E

Question 8
Réponses exactes : C, D, E

Question 9
Réponse exacte : A

Question 10
Réponses exactes : A, B, C, D

Question 11
Réponses exactes : A, B, D, E

Question 12
Réponses exactes : D, E

Question 13
Réponses exactes : A, B, E

Question 14
Réponse exacte : B

Question 15
Réponses exactes : A, C

Dossier progressif 12

Question 1
Réponses exactes : A, C, D, E

Question 2
Réponses exactes : A, B, C, D, E

Question 3
Réponse exacte : C

Question 4
Réponses exactes : A, B, C, E

Question 5
Réponses exactes : A, D

Question 6
Réponses exactes : A, C, D

Question 7
Réponses exactes : B, D

Question 8
Réponses exactes : B, C, E

Question 9
Réponses exactes : A, E

Question 10
Réponses exactes : A, B, D, E

Question 11
Réponse exacte : A

Question 12
Réponses exactes : C, E

Question 13
Réponse exacte : C

Question 14
Réponses exactes : A, B, D

Question 15
Réponses exactes : A, B, D, E

Dossier progressif 13

Question 1
Réponses exactes : A, C

Question 2
Réponses exactes : C, D

Question 3
Réponse exacte : A

Question 4
Réponses exactes : A, C

Question 5
Réponse exacte : C

Question 6
Réponse exacte : B

Question 7
Réponse exacte : D

Question 8
Réponse exacte : C

Question 9
Réponse exacte : A

Question 10
Réponse exacte : B

Question 11
Réponse exacte : B

Question 12
Réponse exacte : B

Question 13
Réponses exactes : A, B, C, E

Question 14
Réponse exacte : A

Question 15
Réponse exacte : A

Question 16
Réponse exacte : C

Question 17
Réponses exactes : B, D, E

Question 18
Réponse exacte : C

Question 19
Réponses exactes : A, B, C, D

Question 20
Réponse exacte : A

Question 21
Réponse exacte : E

Dossier progressif 14

Question 1
Réponses exactes : B, D

Question 2
Réponses exactes : A, D

Question 3
Réponses exactes : A, B, C, D

Question 4
Réponse exacte : A

Question 5
Réponses exactes : A, B

Question 6
Réponses exactes : B, C

Question 7
Réponses exactes : B, E

Question 8
Réponses exactes : A, B, C

Question 9
Réponses exactes : B, D

Question 10
Réponse exacte : B

Question 11
Réponses exactes : A, B, C

Question 12
Réponses exactes : A, C, D, E

Question 13
Réponse exacte : C

Question 14
Réponse exacte : B

Question 15
Réponses exactes : D, E

Dossier progressif 15

Question 1
Réponse exacte : E

Question 2
Réponses exactes : A, B, C, D

Question 3
Réponses exactes : A, B, C, E

Question 4
Réponse exacte : C

Question 5
Réponses exactes : C, D

Question 6
Réponses exactes : A, B, D, E

Question 7
Réponse exacte : A

Question 8
Réponses exactes : A, B

Question 9
Réponse exacte : D

Dossier progressif 16

Question 1
Réponse exacte : ?

Question 2
Réponse exacte : B

Question 3
Réponses exactes : B

Question 4
Réponses exactes : A, B, D

Question 5
Réponses exactes : A, C, D

Question 6
Réponses exactes : A, D, E

Question 7
Réponses exactes : C, E

Question 8
Réponse exacte : D

Question 9
Réponse exacte : C

Question 10
Réponses exactes : B, E

Question 11
Réponse exacte : E

Question 12
Réponses exactes : A, B, D

Question 13
Réponses exactes : A, C

Question 14
Réponses exactes : A, D

Question 15
Réponses exactes : A, D, E

Dossier progressif 17

Question 1
Réponse exacte : E

Question 2
Réponse exacte : E

Question 3
Réponse exacte : D

Question 4
Réponse exacte : A

Question 5
Réponse exacte : C

Question 6
Réponses exactes : A, C, D

Question 7
Réponses exactes : A, B, C, D, E

Question 8
Réponses exactes : B, D

Question 9
Réponse exacte : D

Question 10
Réponses exactes : A, B, C, D

Question 11
Réponses exactes : B, D

Question 12
Réponses exactes : A, B, C, D, E

Question 13
Réponse exacte : D

Question 14
Réponses exactes : A, B

Question 15
Réponses exactes : C, E


This page intentionally left blank

CHAPITRE
28
QRM

Questions

QRM 1

Parmi les propositions suivantes, quelles sont celles qui sont vraies à propos de l'hématopoïèse ?

A La séparation entre les lignées myéloïdes et lymphoïdes est très précoce.
B La séparation entre les lignées myéloïdes et lymphoïdes est tardive.
C Les progéniteurs érythroblastiques et mégacaryocytaires sont issus d'un même progéniteur.
D La différenciation granuleuse et monocytaire passe par un stade de BFU (*Burst Forming Unit*).
E Les progéniteurs sont sous la dépendance de facteurs de croissance ayant une spécificité de lignée plus ou moins prononcée.

QRM 2

Parmi les propositions suivantes, quelles sont celles qui sont vraies à propos de l'hématopoïèse ?

A Débute vers J21 chez l'embryon.
B Apparaît dans la rate puis le foie puis la moelle osseuse.
C Apparaît dans le foie puis la rate puis la moelle osseuse.
D À la naissance, a disparu de la rate et du foie.
E À la naissance, persiste dans la rate et la moelle osseuse.

QRM 3

Parmi les propositions suivantes, quelles sont celles qui sont vraies à propos de l'hématopoïèse ?

A Un autorenouvellement cellulaire systématique.
B Une différenciation cellulaire systématique.
C Un autorenouvellement et une capacité de différenciation de la cellule-souche hématopoïétique.
D Un autorenouvellement et une capacité de différenciation des progéniteurs.
E La multiplication sans différenciation des progéniteurs.

QRM 4

Parmi les propositions suivantes, quelles sont celles qui sont vraies à propos de l'hématopoïèse ?

A Se déroule dans la rate à partir du 4e mois de vie intra-utérine et persiste toute la vie.
B Se déroule uniquement dans la moelle osseuse à partir de la naissance.
C Apparaît successivement dans le foie, la rate et la moelle osseuse.
D Apparaît à partir du premier mois de vie intra-utérine dans la rate.
E Apparaît à partir du premier mois de vie intra-utérine dans les os.

QRM 5

Il est exact que les progéniteurs hématopoïétiques sont identifiables :

A En microscopie optique.
B Par des techniques de culture cellulaires in vitro.
C Par leurs caractéristiques cytogénétiques.
D Par leurs caractéristiques moléculaires.
E En microscopie électronique.

QRM 6

Il est exact que les polynucléaires neutrophiles ne sont pas :

A Capables de diapédèse et de phagocytose.
B N'interviennent pas dans le choc anaphylactique.
C Sont capables de bactéricidie.
D Équipés des équipements enzymatiques pour dégrader les virus.
E Ont à la fois des systèmes de dégradation qui utilisent ou non à l'oxygène.

QRM 7

Il est exact que les monocytes :

A Se reconnaissent facilement en microscopie optique à cause de la couleur très foncée de leurs granulations.
B Sont doués de diapédèse et de bactéricidie.
C Sont en transit dans le sang avant d'aller dans les tissus où ils vont se différencier.
D Sont actifs dans la défense de l'organisme et l'élimination des cellules mortes.
E Sont exclusivement chargés de la destruction des hématies sénescentes.

QRM 8

Il est exact que des adénopathies disséminées (plusieurs territoires ganglionnaires atteints sus et sous diaphragmatiques) peuvent être présentes dans :
A Lupus érythémateux disséminé.
B Mononucléose infectieuse.
C Métastase cancer ORL.
D Maladie des griffes du chat.
E Leucémie lymphoïde chronique.

QRM 9

Parmi les pathologies hématologiques suivantes, la(les) quelle(s) ne s'accompagne(nt) jamais d'une splénomégalie ?
A Anémie hémolytique immunologique.
B Anémie réfractaire.
C Polyglobulie de Vaquez.
D Leucémie lymphoïde chronique.
E Leucémie myéloïde chronique.

QRM 10

Parmi les anémies constitutionnelles suivantes, la(les) quelle(s) ne s'accompagne(nt) pas d'une splénomégalie ?
A Bêta thalassémie majeure.
B Alpha thalassémie majeure.
C Déficit en pyruvate kinase.
D Sphérocytose héréditaire.
E Déficit en G6PD.

QRM 11

Parmi les pathologies suivantes, la(les)quelle(s) peu(ven)t être associée(s) à une splénomégalie ?
A Cirrhose biliaire primitive.
B Syndrome de Budd Chiari.
C Lupus érythémateux disséminé.
D Polyarthrite rhumatoïde.
E Asbestose.

QRM 12

Parmi les examens suivants, lequel(s) n'est(sont) pas utile(s) dans le bilan étiologique de première intention devant une splénomégalie fébrile ?
A Hémogramme.
B Hémoculture.
C Frottis/goutte épaisse.
D Sérologie plasmodium falciparum.
E Frottis sanguin.

QRM 13

Quelle(s) anomalie(s) hématologique(s) est (sont) expliquée(s) par une splénomégalie quelle qu'en soit sa cause ?
A Présence de corps de Jolly au frottis sanguin.
B Anémie.
C Leucopénie.
D Thrombopénie.
E Présence de corps de Heinz.

QRM 14

Il est exact qu'une splénomégalie n'est pas retrouvée en cas de :
A Mononucléose infectieuse.
B Paludisme.
C Leucémie myéloïde chronique.
D Polyglobulie secondaire.
E Thrombose des veines sus-hépatiques.

QRM 15

Il est exact qu'un syndrome myéloprolifératif chronique peut être découvert devant :
A Un accident vasculaire cérébral.
B Une thrombose veineuse.
C Un hémogramme réalisé à titre systématique.
D Une spénomégalie.
E Un prurit aquagénique.

QRM 16

Parmi les hémogrammes suivants, lesquels doivent vous faire évoquer un syndrome myéloprolifératif ?
A Hémoglobine 4 g/dl, leucocytes 0,5 G/l, plaquettes 12 G/l.
B Hémoglobine 13 g/dl, leucocytes 7 G/l, plaquettes 10 G/l.
C Hémoglobine 19 g/dl, leucocytes 12 G/l, plaquettes 700 G/l.
D Hémoglobine 13 g/dl, leucocytes 7 G/l, plaquettes 1 500 G/l.
E Hémoglobine 14 g/dl, leucocytes 50 G/l, plaquettes 650 G/l.

QRM 17

Devant une polyglobulie, parmi les examens suivants, lequel est le plus utile pour faire le diagnostic de maladie de Vaquez ?
A Le myélogramme.
B La recherche d'une mutation JAK2 sur cellules sanguines.
C L'immunophénotypage des cellules médullaires.
D Le caryotype.
E Les cultures de progéniteurs hématopoïétiques.

QRM 18

Devant une thrombocytose, quels sont les arguments en faveur d'une thrombocytémie essentielle (TE) ?
A Présence d'une anémie macrocytaire.
B Présence d'une mutation JAK2 V617F.
C Présence d'une mutation de CALR.
D Présence d'une hyperéosinophilie.
E Présence d'une hyperleucocytose avec érythromyélémie.

QRM 19

Il est exact que les risques les plus importants pouvant survenir au cours de l'évolution d'un syndrome myéloprolifératif sont :

A La transformation en leucémie aiguë.
B Les infections virales et bactériennes.
C L'apparition d'une méningite leucémique.
D Les compressions par des adénopathies profondes.
E Les thromboses artérielles et veineuses.

QRM 20

Concernant la physiopathologique des syndromes myéloprolifératifs, il est exact que :

A Ce sont des maladies touchant la cellule-souche hématopoïétique.
B Une mutation de JAK2 est présente dans environ 95 % des cas de polyglobulie de Vaquez.
C La protéine JAK2 est une protéine à activité tyrosine kinase.
D La protéine JAK2 interagit avec le récepteur de l'érythropoïétine (R-EPO).
E Tous les syndromes myéloprolifératifs présentent un risque de transformation en leucémie aiguë.

QRM 21

Quelle est la caractéristique de la leucémie myéloïde chronique (LMC) ?

A La translocation t(9 ; 22) est caractéristique.
B Elle est de mauvais pronostic.
C Son traitement de base est hydroxyurée (hydréa).
D Elle s'accompagne très souvent d'une CIVD.
E Elle touche surtout les sujets de plus de 60 ans.

QRM 22

Quelle est la complication majeure de la leucémie myéloïde chronique ?

A Cirrhose.
B Rupture de rate.
C Hypersplénisme.
D Transformation en lymphome.
E Transformation en leucémie aiguë.

QRM 23

Parmi les propositions suivantes, lesquelles sont exactes concernant les leucémies aiguës à promyélocytes ?

A L'existence d'une hyperleucocytose est très fréquente.
B Elles sont associées à un risque important de syndrome de lyse tumoral.
C Elles sont caractérisées par une translocation t(9 ; 22).
D Un traitement sans chimiothérapie conventionnelle permet d'obtenir plus de 80 % de guérison.
E Elles sont secondaires à un réarrangement du gène du récepteur à l'acide rétinoïque.

QRM 24

Parmi les propositions suivantes, lesquelles sont des facteurs de mauvais pronostic d'une LAM ?

A Âge > à 40 ans.
B Leucocytes < 2 G/l au diagnostic.
C Antécédent de myélodysplasie.
D Antécédent de syndrome myéloprolifératif.
E Translocation t(8 ; 21) en cytogénétique.

QRM 25

Dans quelles circonstances doit-on rechercher un envahissement méningé lors du diagnostic de leucémie aiguë ?

A LAL de l'enfant.
B LAL de l'adulte jeune.
C LAM du sujet de plus de 60 ans.
D LAM hyperleucocytaire avec leucocytes à 200 G/l.
E LAM5.

QRM 26

Quels sont les examens à réaliser systématiquement lors du diagnostic d'une LAL ?

A Myélogramme avec étude cytologique.
B Cytogénétique conventionnelle.
C Biologie moléculaire à la recherche de transcrits de fusion ou de mutation à valeurs pronostiques.
D Cecos chez les hommes en âge de procréer.
E Cryopréservation des ovaires.

QRM 27

Quels sont les deux tableaux cliniques qui sont le plus souvent associés à la découverte d'une atteinte méningée par une LAL ?

A Tableau d'hypertension intracrânienne.
B Aphasie et hémiplégie.
C Syndrome méningé.
D Hypoesthésie de la houppe du menton.
E Découverte par la réalisation d'une ponction lombaire exploratrice systématique.

QRM 28

Il est exact que le diagnostic de myélome repose sur :

A La mise en évidence d'un composant monoclonal à l'électrophorèse des protéines sériques.
B La mise en évidence de la protéinurie de Bence Jones à l'électrophorèse des protéines urinaires.
C La mise en évidence d'une anémie normocytaire arégénérative à l'hémogramme.
D La mise en évidence de lésions lytiques sur le bilan osseux.
E La découverte de plus de 10 % de plasmocytes dystrophiques au myélogramme.

QRM 29

Quels sont les critères de traitement, anciens (CRAB) et nouveaux ?

A Anémie inférieure à 10 g/dl d'Hb et moins de 2 g/dl par rapport à la normale.
B Hypercalcémie par rapport à la normale.
C Identification de lésions osseuses lytiques sans autres causes évidentes.
D Un ratio du dosage sérique des chaînes légères libres, clonales sur polyclonales, supérieur à 100.
E Plus de 60 % de plasmocytes dystrophiques au myélogramme.

QRM 30

Parmi les complications osseuses possibles dans le myélome (issues de la maladie osseuse du myélome), lesquelles sont exactes ?

A Douleurs osseuses.
B Fractures et fissures.
C Compression médullaire ou radiculaire secondaire à des tassements vertébraux.
D Déformation rachidienne avec cyphose, scoliose, douleurs chroniques dorsales.
E Ostéoporose induite.

QRM 31

Il est exact que la mesure du composant monoclonal se fait :

A Mesure du composant monoclonal à l'électrophorèse des protéines sériques par technique d'intégration du pic.
B Mesure de la protéinurie des 24 heures, et mesure de la protéinurie de Bence Jones à l'électrophorèse des protéines urinaires.
C Identification de l'isotype et confirmation de la clonalité par l'immunofixation sérique.
D Identification de l'isotype et confirmation de la clonalité par l'immunofixation urinaire.
E Dosage sérique des chaînes légères libres, clonales et polyclonales, avec mesure de la différence et du ratio clonal par rapport à polyclonal.

QRM 32

Il est exact que le myélome :

A Touche principalement des patients âgés avec une médiane à 65–70 ans.
B Est la plus fréquente des hémopathies malignes.
C Reste une hémopathie systématiquement mortelle.
D Est toujours précédé d'un état de MGUS, clonal mais non tumoral.
E Se complique de cytopénies, maladie osseuse, infections, insuffisance rénale.

QRM 33

Parmi les propositions suivantes, quelles sont celles qui sont vraies concernant la relation rein/myélome ?

A La maladie rénale du myélome est une tubulopathie distale en lien avec la fixation des chaînes légères sur l'uromoduline (protéine de Tam Hosfall).
B La maladie rénale du myélome est une glomérulopathie.
C L'albuminurie est un composant essentiel de la protéinurie dans le myélome.
D En cas d'insuffisance rénale, une échographie rénale et des voies urinaires n'est pas nécessaire puisque la néphropathie myélomateuse et de type tubulaire.
E Les facteurs de risque impliquent la déshydratation induite ou pas par l'hypercalcémie, les médicaments néphrotoxiques, incluant les bisphosphonates, la quantité importante des chaînes légères ou des affinités particulières avec l'uromoduline.

QRM 34

La réalisation d'une greffe de cellules-souches allogéniques repose sur l'un ou plusieurs des principes suivants, le(s)quel(s) ?

A Le conditionnement de chimiothérapie exerce un effet anti-tumoral.
B Les cellules-souches autologues permettent la sortie d'aplasie.
C Le conditionnement de chimiothérapie induit une stimulation du système immunitaire du receveur.
D Les cellules-souches allogéniques vont exercer un effet immunologique contre les cellules tumorales.
E Les cellules-souches allogéniques vont exercer un effet immunologique contre les cellules saines du receveur.

QRM 35

Parmi les propriétés suivantes, lesquelles sont caractéristiques des cellules-souches hématopoïétiques ?

A Leur pluripotence.
B Leur immunogénicité.
C Leur capacité d'auto-renouvèlement.
D Leur quiescence hors cycle cellulaire.
E L'expression habituelle du CD31 qui permet de les caractériser.

QRM 36

Le principe de l'autogreffe repose sur :

A La capacité des cellules-souches à être mobilisées dans le sang périphérique.
B La chimio-sensibilité des cellules tumorales.
C La réaction immunologique du greffon contre les cellules tumorales.
D L'auto-renouvèlement et la pluri-potence des cellules-souches hématopoïétiques.
E La résistance des cellules tumorales à la chimiothérapie.

QRM 37

Le rituximab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène de surface CD20. Parmi les affirmations suivantes lesquelles sont justes ?

A Le rituximab est une IgG2k.
B Le rituximab induit une lyse cellulaire dépendante du complément.
C Le CD20 est exprimé par toutes les cellules lymphoïdes.
D Le rituximab induit des effets indésirables lors de sa première administration.
E Le rituximab induit une lymphopénie B.

QRM 38

L'imatinib est un inhibiteur de tyrosine kinase utilisé pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique. Parmi les affirmations suivantes lesquelles sont justes ?

A L'imatinib inhibe la protéine JAK-2 impliquée dans la physiopathologie de cette maladie.
B L'imatinib induit lors de sa première perfusion des effets indésirables.
C L'imatinib doit se prendre quotidiennement et sans oubli.
D L'imatinib permet d'obtenir des taux élevés de réponse moléculaire.
E L'imatinib du fait de son métabolisme, est l'objet d'interaction médicamenteuse.

QRM 39

Dans quelle(s) situation(s) observe-t-on classiquement une augmentation du taux des D-Dimères plasmatiques au-dessus de 500 ng/mL ?

A Chez les nonagénaires.
B Trois jours après une prothèse totale de hanche.
C Lors d'un épisode aigu d'une thrombose veineuse proximale du membre inférieur.
D Chez une femme enceinte au deuxième trimestre.
E Lors d'une pneumopathie aiguë.

QRM 40

Dans quelle(s) circonstance(s) la recherche d'un anticoagulant circulant de type lupique à l'aide de tests spécialisés d'hémostase est-elle indiquée ?

A Chez un patient de 65 ans présentant deux épisodes d'embolie pulmonaire idiopathiques.
B Chez une patiente de 35 ans présentant une thrombose veineuse idiopathique.
C Chez un enfant présentant des angines à répétition présentant un TCA allongé.
D Chez une patiente de 22 ans présentant un lupus.
E Chez un patient de 50 ans présentant une thrombose veineuse cérébrale.

QRM 41

Parmi les propositions suivantes concernant les manifestations clinico-biologiques possibles associées à un syndrome des anti-phospholipides, la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

A Une thrombopénie à 100 G/l.
B Un syndrome coronaire aigu chez un homme de 25 ans.
C Une fausse couche spontanée à 6 mois de grossesse.
D Un accident vasculaire cérébral ischémique.
E Deux fausses couches spontanées lors du premier trimestre.

QRM 42

Parmi les propositions suivantes, la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

A L'activité de la protéine S est augmentée lors de la grossesse.
B L'activité de la protéine S est diminuée lors d'un syndrome inflammatoire.
C L'activité de la protéine C est diminuée chez un patient traité par AVK (INR 2,5).
D L'activité de l'antithrombine peut être augmentée lors de traitement curatif par l'héparine.
E Le polymorphisme F2 G20210A ne peut être recherché chez un patient traité par AVK.

QRM 43

Parmi les propositions suivantes, quel (quels) examen(s) biologique(s) est (sont) à prescrire en première intention lors du bilan de thrombophilie ?

A Antigène de la protéine C.
B Activité de la protéine S.
C Antigène de l'antithrombine.
D Hémogramme.
E Recherche dans le plasma d'une résistance à la protéine C activée.

QRM 44

Concernant le purpura thrombotique thrombocytopénique, quelles sont les propositions vraies ?

A Une anémie hémolytique est souvent présente.
B Le patient est apyrétique.
C Une insuffisance rénale est souvent présente.
D Il existe des schizocytes circulants.
E Le diagnostic repose sur l'augmentation de l'enzyme ADAMTS 13.

QRM 45

Parmi les critères suivants, indiquez lesquels ne font pas partie du tableau habituel du purpura thrombopénique idiopathique ?

A La thrombopénie est la seule anomalie de l'hémogramme.
B Présence d'une splénomégalie.
C Augmentation du nombre des mégacaryocytes médullaires.
D Les pétéchies sont disséminées.
E Le temps de céphaline activée est allongé.

QRM 46

Concernant les thrombopénies constitutionnelles, lesquelles de ces propositions sont vraies ?
A Elles sont fréquentes.
B Elles peuvent être associées à une thrombopathie.
C La thrombopénie est souvent sévère.
D Il faut rechercher une thrombopénie chez d'autres membres de la famille.
E Elles peuvent être associées à un syndrome malformatif.

QRM 47

Une thrombopénie d'origine centrale peut être liée à 3 de ces étiologies, lesquelles ?
A Une leucémie aiguë.
B Une carence en folate.
C Une micro-angiopathie thrombotique.
D Une myélodysplasie.
E Un syndrome des anti-phospholipides.

QRM 48

Quelles sont les caractéristiques d'un purpura lié à une thrombopénie ?
A Majoré par l'orthostatisme prolongé.
B Pétéchial.
C Jamais associé à des hématomes.
D Infiltré.
E Ne s'efface à la vitropression.

QRM 49

Que retenez-vous comme causes possibles de thrombopénie, parmi les propositions suivantes ?
A Les métastases médullaires.
B L'aplasie médullaire.
C La leucémie aiguë.
D La leucémie lymphoïde chronique.
E L'anémie de Biermer.

QRM 50

Parmi les anomalies suivantes à l'examen clinique, la(les)quelle(s) est (sont) un signe de gravité, prédictif d'un risque de saignement grave ?
A Des plaquettes < 80 G/l.
B Des gingivorragies.
C Des bulles hémorragiques buccales.
D Un syndrome infectieux sévère.
E Un purpura déclive.

QRM 51

Il est exact qu'une thrombopénie peut être :
A Due à une cause médicamenteuse.
B Associée à une hémolyse.
C Observée lorsqu'existe une splénomégalie, par un seul « hypersplénisme ».
D Observée seulement en présence d'EDTA, lorsqu'existent des signes hémorragiques.
E Observée au troisième trimestre de la grossesse.

QRM 52

Une jeune fille de 16 ans consulte aux urgences pour la survenue de douleurs abdominales. Elle vous précise qu'elle a ses règles en ce moment, qui sont comme toujours très abondantes, mais que les douleurs ne sont pas « comme d'habitude ». Lors de l'inspection, vous remarquez d'emblée un purpura sur les chevilles. Quels sont les gestes urgents à pratiquer ?
A Prise de température.
B Recherche de signe hémorragiques muqueux.
C Prise des constantes TA, pouls.
D Examen gynécologique.
E Échographie abdominale.

QRM 53

Quelles caractéristiques d'un purpura des membres inférieurs vous orienteraient vers un purpura rhumatoïde ?
A Aspect infiltré du purpura.
B Absence d'autres signes hémorragiques.
C Présence de bulles hémorragiques buccales.
D Aspect nécrosant au bout d'un doigt
E Douleurs abdominales.

QRM 54

Devant un purpura des membres inférieurs chez un jeune homme de 24 ans, vous envoyez un prélèvement pour NFS.
Qu'allez-vous préciser sur la demande ?
A Recherche d'amas plaquettaires.
B Recherche de schizocytes.
C Recherche de cellules anormales.
D Numération des réticulocytes.
E Recherche de mégacaryocytes.

QRM 55

Une femme de 35 ans consulte aux Urgences, car elle saigne en se brossant les dents depuis trois jours. En l'examinant, vous constatez l'absence de fièvre mais l'existence de lésions purpuriques sur le corps et d'ecchymoses spontanées sur les membres inférieurs.
De quel médicament allez-vous rechercher la prise à l'interrogatoire ?
A Des anti-agrégants plaquettaires.
B De l'aspirine.
C Des folates.
D Du paracétamol.
E Tout médicament d'introduction récente.

QRM 56

Quelle(s) est (sont) la(les) réponse(s) exacte(s) concernant la découverte d'une adénopathie sus-claviculaire gauche isolée ?
A Elle est très suspecte d'être de nature métastatique.
B Elle peut être en rapport avec une infection virale.
C Elle peut être en rapport avec une plaie de la main.
D Elle peut révéler un cancer ORL.
E Elle peut révéler un cancer de l'estomac.

QRM 57

Chez une femme de 50 ans, venant consulter pour la découverte d'une adénopathie axillaire gauche, il est exact que l'examen clinique va devoir :

- **A** Rechercher une plaie de la main ou du bras gauche.
- **B** Comporter un examen des seins.
- **C** Rechercher adénopathies dans toutes les autres aires ganglionnaires.
- **D** Rechercher une pneumopathie gauche.
- **E** Rechercher une hépatosplénomégalie.

QRM 58

Parmi les caractéristiques suivantes, quelles sont celles que vous retenez comme cohérentes avec des adénopathies évocatrices d'une hémopathie lymphoïde (comme un lymphome) ?

- **A** Le caractère douloureux.
- **B** La présence d'adénopathies dans plusieurs aires ganglionnaires.
- **C** Une dureté pierreuse.
- **D** L'association à une splénomégalie.
- **E** Le caractère mobile.

QRM 59

Devant une hyperlymphocytose chez un patient de 70 ans, afin d'établir un diagnostic de certitude de LLC, quels sont les examens que vous demandez ?

- **A** Examen du frottis sanguin.
- **B** Caryotype sanguin.
- **C** Myélogramme.
- **D** Immunophénotypage sanguin.
- **E** Ponction ganglionnaire.

QRM 60

Parmi les éléments suivants de l'immunophénotypage sanguin, le(s)quel(s) est (sont) nécessaire(s) au diagnostic de LLC ?

- **A** Une clonalité reflétée par l'expression du CD19.
- **B** Une co-expression des marqueurs B et du CD5.
- **C** Un score de Matutes (ou RMH) établi sur 5 marqueurs supérieur ou égal à 4.
- **D** La présence de marqueurs de cellules B immatures.
- **E** Une monotypie de chaîne légère kappa ou lambda.

QRM 61

M. C a une LLC stade A de la classification de Binet, que vous suivez en consultation tous les 6 mois. Après 2 ans de suivi, le patient vous est adressé une nouvelle fois en urgence par son médecin traitant pour thrombopénie. À l'examen clinique, vous notez un purpura pétéchial des MI. Il existe quelques ganglions périphériques centimétriques en cervical et axillaire.
Quel(s) diagnostic(s) envisagez-vous ?

- **A** Évolution en stade C par infiltration médullaire.
- **B** Purpura thrombopénique immunologique.
- **C** Syndrome de Richter.
- **D** Micro-angiopathie thrombotique.
- **E** Transformation en leucémie aiguë lymphoblastique.

QRM 62

Au cours de la LLC, quelles sont les complications qui peuvent survenir indépendamment de l'évolution de la maladie ?

- **A** Insuffisance rénale.
- **B** Anémie microcytaire.
- **C** Hypogammaglobulinémie.
- **D** Anémie hémolytique auto-immune.
- **E** Transformation en lymphome à cellules du manteau.

QRM 63

Quels sont les éléments qui vous font suspecter la survenue d'un syndrome de Richter chez un patient suivi pour LLC ?

- **A** Apparition brutale de signes généraux.
- **B** Apparition d'une splénomégalie.
- **C** Apparition d'une anémie hémolytique.
- **D** Augmentation de volume asymétrique d'une adénopathie.
- **E** Apparition d'adénopathies sus-claviculaires.

QRM 64

Au cours d'une mononucléose infectieuse, que pouvons-nous observer ?

- **A** Une splénomégalie.
- **B** Une angine.
- **C** Un purpura nécrotique.
- **D** Des adénopathies cervicales.
- **E** Une cécité.

QRM 65

Chez un patient suivi pour leucémie lymphoïde chronique, chez lequel vous suspectez une transformation en syndrome de Richter, quels examens allez-vous pratiquer ?

- **A** Immunophénotypage des lymphocytes.
- **B** PET scan.
- **C** Calcémie.
- **D** Biopsie ganglionnaire.
- **E** Électrophorèse des protides.

QRM 66

Devant une hyperlymphocytose, quels sont éléments qui justifient d'une prise en charge en urgence ?

- **A** Une thrombopénie.
- **B** Une splénomégalie.
- **C** La présence de cellules immatures sur le frottis.
- **D** Une hypogammaglobulinémie.
- **E** Une anémie régénérative.

QRM 67

Sur le frottis sanguin d'une LLC typique, que pouvons-nous retrouver ?

A Une majorité de petits lymphocytes matures.
B Des ombres de Gumprecht.
C Moins de 10 % de lymphocytes atypiques.
D Moins de 10 % de lymphoblastes.
E Moins de 10 % de plasmocytes.

QRM 68

Quelles sont les indications d'une analyse de la moelle osseuse dans la LLC ?

A Pour établir le diagnostic.
B En cas de thrombopénie chez un patient évolutif.
C En cas d'anémie microcytaire.
D En cas de pancytopénie après chimiothérapie.
E Aucune de ces situations.

QRM 69

Vous suivez un patient de 70 ans, d'origine Malienne, depuis plusieurs années pour une LLC stade A. Il vient vous voir en se plaignant d'une fatigue et d'un essoufflement progressifs à l'effort depuis quelques semaines. Vous faites une NFS qui montre l'apparition d'une anémie microcytaire hypochrome.
Que suspectez-vous ?

A Une anémie hémolytique auto immune.
B Une insuffisance médullaire en rapport avec l'évolution de la LLC.
C Une thalassémie mineure.
D Un saignement digestif à bas bruit.
E Une drépanocytose.

QRM 70

Vous voyez un homme de 24 ans, sans antécédent particulier, qui a présenté il y a 15 jours une fièvre à 39 °C avec angine. Il a été traité par antibiothérapie mais la fatigue, et les sueurs n'ont pas disparu. À l'examen clinique, vous retrouvez un très petit débord splénique à l'inspiration profonde.
La NFS faite en ville montre : Hb : 14,7 g/dl – VGM : 83,6 u^3 – CCMH : 35,1 % – leucocytes : 12 000/mm^3 – PN : 2 610/mm^3 – éosinophile : 102/mm^3 – lymphocyte : 8 544/mm^3 – monocyte : 744/mm^3 – plaquettes : 185 giga/L.
Quelle(s) sont vos hypothèse(s) diagnostique(s) ?

A Leucémie aiguë lymphoblastique.
B Leucémie lymphoïde chronique.
C Mononucléose infectieuse.
D Maladie de Hodgkin.
E Réaction allergique aux antibiotiques.

QRM 71

Devant une splénomégalie, quels sont les signes qui vous orientent vers un lymphome ?

A Neutropénie.
B Thrombopénie modérée.
C Érythromyélémie.
D Hyperlymphocytose.
E Thrombocytose.

QRM 72

Un homme de 47 ans est amené par les pompiers. Il s'agit d'un SDF qui titubait sur le trottoir et est tombé devant des passants. Son haleine sent l'alcool. Il existe une hépatomégalie avec un débord hépatique de 3 cm et une splénomégalie avec un débord de 2 cm.
La NFS montre Hb : 14,1 g/dl – VGM : 105 fl – CCMH : 35 – réticulocytes : 50 G/l – leucocytes : 4,2 G/l – formule normale – plaquettes : 95 G/l.
Quel(s) diagnostic(s) vous semble(nt) possible(s) ?

A Splénomégalie myéloïde.
B Carence en vitamine B12.
C Hypertension portale.
D Purpura thrombopénique immunologique.
E Lymphome non Hodgkinien.

QRM 73

Qu'observe-t-on dans une primo-infection EBV récente ?

A Présence d'IgM anti-VCA.
B Présence d'IgM anti-EBNA.
C Absence d'IgG anti-EBNA.
D Ascension d'IgG anti-VCA à 2 examens successifs.
E Ascension d'anti-EBNA a deux examens successifs.

QRM 74

Parmi les étiologies suivantes, la(les)quelle(s) peu(ven)t être à l'origine d'un syndrome myélodysplasique ?

A Radiothérapie antérieure.
B Trisomie 21 (syndrome de down).
C Leucémie lymphoïde chronique de stade A.
D Chimiothérapie antérieure.
E Leucémie myéloïde chronique.

QRM 75

Parmi des examens suivants, lesquels sont indispensables au diagnostic de syndrome myélodysplasique ?

A Myélogramme.
B Électrophorèse de l'hémoglobine.
C Hémogramme avec frottis.
D Test de Coombs direct.
E Caryotype médullaire.

QRM 76

À quelles complications potentielles sont exposés les patients atteints de syndrome myélodysplasique ?

A Hémochromatose post-transfusionnelle.
B Leucémie myéloïde chronique.
C Leucémie aiguë myéloïde.
D Infections opportunistes.
E Infections bactériennes.

QRM 77

Un homme de 67 ans présente l'hémogramme suivant : leucocytes : 1,65 × 10^9/L – polynucléaires neutrophiles : 0,65 × 10^9/L – hémoglobine : 8,7 d/dl – VGM : 101,4 fl – plaquettes 42 × 10^9/L. Le myélogramme retrouve 14 % de blastes avec une dysérythropoïèse. Le caryotype est le suivant : 45–46, XY, -9,-17,-20, del(7)(q11).

Quels éléments caractérisent ce patient ?

A Le caryotype est complexe.
B Le caryotype est normal.
C La blastose médullaire est anormale.
D Le tableau est celui d'un syndrome myélodysplasique.
E Le tableau est celui d'une leucémie aiguë myéloblastique.

QRM 78

Un homme de 66 ans, sans antécédent, présente l'hémogramme suivant : leucocytes : 2,65 × 10^9/L – polynucléaires neutrophiles : 1,32 × 10^9/L – hémoglobine : 9,6 d/dl – VGM : 103,4 fl – plaquettes : 112 × 10^9/L. Les dosages de la TSH et des vitamines B9 et B12 sont normaux.

Quels examens allez-vous réaliser pour compléter le bilan diagnostic ?

A Myélogramme.
B Immunophénotype sanguin.
C Caryotype médullaire.
D Recherche du transcrit bcr-abl dans le sang.
E Électrophorèse de l'hémoglobine.

QRM 79

Il est exact que lors du traitement d'une thrombose veineuse profonde :

A Le traitement par antagonistes de la vitamine K (AVK) est débuté seul, sans autre traitement anticoagulant, dès le diagnostic d'embolie pulmonaire établi.
B Le traitement par AVK est débuté dans les 3 jours suivant le diagnostic et l'instauration de l'héparinothérapie.
C Le traitement par AVK est débuté après 10 jours d'héparinothérapie.
D Le traitement anticoagulant est poursuivi au minimum 3 mois.
E Le traitement anticoagulant est poursuivi au minimum 1 an.

QRM 80

Il est exact que les héparines de bas poids moléculaires :

A Peuvent être utilisées comme traitement préventif de la thrombose veineuse en chirurgie.
B S'administrent par voie intramusculaire.
C S'administrent par voie sous-cutanée.
D Peuvent être utilisées lorsque la clearance de la créatinine est inférieure à 15 ml/min.
E Ont leur efficacité mesurée par l'INR.

QRM 81

Chez un patient insuffisant rénal avec clearance de la créatinine < 15 ml/min, on peut traiter une thrombose veineuse profonde avec :

La(les)quelle(s) de ces propositions est (sont) exacte(s) ?

A De l'héparine non fractionnée.
B Une héparine de bas poids moléculaire.
C Le fondaparinux
D Un anticoagulant oral direct anti-Xa.
E Un anticoagulant oral direct anti-IIa.

QRM 82

Il est exact que lors du traitement d'une thrombose veineuse profonde (TVP), les anticoagulants oraux directs anti-facteur Xa :

A Peuvent s'administrer par voie intramusculaire.
B S'administrent dès le diagnostic de TVP posé.
C S'administrent conjointement avec une héparinothérapie à dose curative pendant une semaine.
D Ont leur efficacité surveillée par la mesure de l'INR.
E Ont leur efficacité surveillée par la mesure du TCA.

Entraînement

QRM 83

Il est exact qu'un traitement anticoagulant par les anticoagulants oraux directs (AOD) :

A Peut être administré à une femme enceinte.
B Est susceptible de variations de concentrations plasmatiques de l'AOD lorsqu'il est administré avec des médicaments substrats de la PgP.
C Ne nécessite pas de suivi biologique.
D Peut, en cas d'hémorragie grave et lorsque l'AOD est le dabigatran, bénéficier d'un antidote spécifique.
E Peut, en cas d'hémorragie grave et lorsque l'AOD est un anti-FXa (rivaroxaban ou apixaban), bénéficier d'un antidote spécifique.

Réponses exactes : B, C, D

QRM 84

Une femme de 30 ans est hospitalisée pour anémie dont l'intolérance clinique amène à prescrire une transfusion de 2 CGR. Ses antécédents ne relèvent rien de particulier en dehors de 4 grossesses. Son

groupe et son phénotype sont valides et les résultats sont les suivants : A, D+, C+, E —, c+, e+, K- (A ; RH : 1, 2, -3, 4, 5 ; KEL : −1) et sa RAI (recherche d'anticorps anti-érythrocytaire) est négative.
Parmi les propositions suivantes quel est le produit que vous sélectionnez pour transfuser cette patiente ?
A A+ (A, RH : 1).
B A — (A, RH :-1).
C A, E —, K- (A, RH :-3, KEL :-1).
D O-, K- (O, RH :-1, KEL :-1).
E A, E — (A, RH : -3).

QRM 85

Homme de 48 ans est hospitalisé en service de chirurgie orthopédique. La constatation d'une anémie postopératoire amène à prescrire 2 CGR. Au moment de l'information préalable du patient et de l'obtention de son consentement, il vous pose une question relative au risque « d'avoir le SIDA ». En termes de risque résiduel concernant le HIV post-transfusionnel en nombre de cas par nombre d'unités transfusées, quel est l'ordre de grandeur que vous lui annoncez :
A 1/1 million d'unités transfusées.
B 1/3 millions d'unités transfusées.
C 1/6 millions d'unités transfusées.
D 1/9 millions d'unités transfusées.
E 1/12 millions d'unités transfusées.

QRM 86

Une femme de 30 ans est hospitalisée pour anémie dont l'intolérance clinique amène à prescrire une transfusion de 2 CGR. Au cours du passage de la deuxième unité des signes d'intolérance apparaissent. La clinique (Fièvre, Frisson, instabilité tensionnelle, urine rouge) et la biologie (haptoglobine, LDH) vous font suspecter un accident immuno-hémolytique.
Quelle est l'analyse de routine qui permet de confirmer l'origine immunologique de cette hémolyse ?
A La RAI.
B Le test direct à l'anti-globuline (Coombs direct).
C L'élution directe.
D L'épreuve de compatibilité.
E Le test indirect à l'anti-globuline (Coombs indirect).

QRM 87

Un homme de 30 ans est admis aux urgences à la suite d'un accident de la voie publique. Il présente une fracture ouverte du fémur avec état de choc. Compte tenu de la mise en jeu du pronostic vital immédiat une transfusion en urgence vitale est décidée.
Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) recommandée(s) ?
A Deux prélèvements sont réalisés et une transfusion de CGR O RhD+, K- est réalisée sans attendre le résultat.
B Pour assurer une sécurité transfusionnelle optimale, il convient d'attendre les résultats ABO, RhD et RAI avant de transfuser.
C Deux prélèvements sont réalisés et une transfusion de CGR O RhD−, K− est réalisée sans attendre le résultat.
D En cas d'indication associée de plasma, il convient de donner aussi du plasma O.
E Compte tenu de l'urgence, le contrôle ultime au lit du malade peut être réglementairement omis.

QRM 88

En cas de survenue d'un évènement indésirable donneur (EIR), de quel délai réglementaire disposez-vous pour le déclarer au correspondant d'hémovigilance de votre établissement ?
A 2 heures.
B 4 heures.
C 6 heures.
D 8 heures.
E 10 heures.

QRM 89

Une patiente de 50 ans est hospitalisée en service de chirurgie orthopédique. La constatation d'une anémie mal supportée en contexte péri opératoire impose la prescription de 2 concentrés de globules rouges (CGR). La transfusion se passe bien, toutefois 8 jours après l'injection des deux unités la patiente présente de nombreuses ecchymoses des extrémités et un saignement des gencives. Aucun autre symptôme n'est noté. Elle présente 5 GIGA/L de plaquettes.
Il est exact que le diagnostic le plus probable est :
A Thrombopénie médicamenteuse.
B Purpura post-transfusionnel lié à des anticorps « anti-HLA ».
C Purpura thrombopénique Immunologique.
D Purpura post-transfusionnel lié à des anticorps « anti-HPA ».
E CIVD.

QRM 90

Une femme de 48 ans, présentant une cirrhose posthépatite C, est hospitalisée pour biopsie hépatique. Du fait de la constatation d'une thrombopénie à 25 giga/L, la transfusion d'un concentré plaquettaire d'aphérèse est décidée. Deux minutes après le début de la transfusion du produit, la patiente présente une dyspnée sévère, une hypoxémie une hypotension mais reste apyrétique.
Quelle est la cause la plus probable de cette réaction transfusionnelle ?
A TACO (*Transfusion Associated Circulatory Overload*).
B TRALI (*Transfusion Associated Acute Lung Injury*).
C Contamination bactérienne.
D Toxicité liée au citrate.
E Réaction anaphylactique.

QRM 91

Un homme de 70 ans, avec antécédent de coronaropathie, est hospitalisé pour arthroplastie de hanche. Durant l'intervention il présente un saignement excessif mais avec des signes vitaux stables. En postopératoire immédiat 2 CGR sont prescrits du fait d'une Hb à 7,5 g/dl. À la moitié de l'administration du 2° CGR, le patient présente une toux, une sensation d'oppression thoracique et une dyspnée sévère. Il est apyrétique mais ses signes vitaux sont altérés; la TA passe de 120/75 à 165/85, le rythme cardiaque passe de 78 à 120, la fraction d'éjection du ventricule gauche est effondrée et les BNP sont supérieures à 1 300 ng/l.
Quel est l'évènement indésirable le plus probable ?

A TRALI (*Transfusion Associated Acute Lung Injury*).
B Anaphylaxie.
C TACO (*Transfusion Associated Circulatory Overload*).
D EIR avec hémolyse aiguë.
E Contamination bactérienne de l'unité.

QRM 92

Dans la(les)quelle(s) des pathologies suivantes, peut-on observer un purpura ?

A Thrombopénie auto-immune.
B Coagulation intravasculaire disséminée.
C Thrombopénie centrale.
D Hémophilie.
E Aplasie médullaire primitive idiopathique.

QRM 93

Un patient de 30 ans est hospitalisé pour un purpura cutané fait de pétéchies et d'ecchymoses avec parfois des zones de nécrose dans un contexte fébrile. On retrouve des bulles hémorragiques buccales et des zones hémorragiques au fond d'œil. La NFS montre : leucocytes : 10 G/l – PNN : 8,9 G/l – lymphocytes : 1 G/l – monocytes : 0,1 G/l – hémoglobine : 13 g/dl – VGM : 90 fl – réticulocytes : 80 G/l – plaquettes : 30 G/l.
Parmi les éléments cliniques suivants de l'observation quel(s) est (sont) celui (ceux) qui constitue(nt) un (des) facteur(s) de gravité de ce purpura ?

A Caractère pétéchial.
B Caractère fébrile.
C Zones de nécrose rapidement extensives.
D Bulles hémorragiques buccales.
E Zones hémorragiques au fond d'œil.

QRM 94

Devant un purpura, quelle(s) caractéristique(s) clinique(s) vous évoque(nt) plutôt un purpura vasculaire ?

A Bulles hémorragiques gingivales associées.
B Lésions nécrotiques.
C Fièvre associée.
D Douleurs articulaires associées.
E Hémorragies aux points d'injection.

QRM 95

Il est exact que le purpura rhumatoïde :

A A une atteinte élective sur le thorax et la face.
B Peut s'accompagner de lésions nécrotiques
C Peut s'accompagner d'arthralgies.
D Peut donner des adénopathies.
E Peut donner des complications rénales.

QRM 96

Au cours d'une MNI, il est exact que les cellules immuno-stimulées correspondent à :

A Une population monoclonale T dirigée contre l'agent infectieux.
B Une population monoclonale T dirigée contre les lymphocytes B infectés par l'EBV.
C Une population polyclonale T dirigée contre l'EBV.
D Une population monoclonale B.
E Une population polyclonale B.

QRM 97

Quel est le réservoir de l'EBV chez l'homme ?

A Épithélium respiratoire.
B Lymphocytes T.
C Hépatocytes.
D Lymphocytes B mémoires.
E Macrophages.

QRM 98

Quelle(s) anomalie(s) de l'hémogramme retrouve-t-on fréquemment au cours du syndrome mononucléosidique ?

A Plus de 10 % de grands lymphocytes hyperbasophiles sur le frottis sanguin.
B Hyperlymphocytose monomorphe.
C Hyperlymphocytose chronique.
D Thrombopénie.
E Thrombocytose.

QRM 99

Quelle(s) est (sont) la(les) étiologie(s) principale(s) du syndrome mononucléosique ?

A Le virus d'Epstein Barr.
B Le CMV.
C L'hépatite C.
D La toxoplasmose (ou Toxoplasma gondii).
E Le VIH.

QRM 100

L'hémogramme comprend le(s) item(s) suivant(s) :

A Numération des plaquettes.
B Concentration en hémoglobine
C Teneur corpusculaire en hémoglobine.
D Compte des réticulocytes.
E Numération des leucocytes.

QRM 101

Un hémogramme doit être prescrit dans la(les) situation(s) suivante(s) :

A Des bulles hémorragiques du palais.
B Une pâleur cutanéo-muqueuse.
C Une angine ulcéro-nécrotique.
D Un prurit à l'eau.
E Avant une péridurale.

QRM 102

Une cytopénie d'origine centrale répond au(x) mécanisme(s) suivant(s) :

A Défaut de production médullaire.
B Consommation.
C Hypersplénisme.
D Cause toxique.
E Envahissement tumoral.

QRM 103

Parmi les paramètres suivants, le(s)quel(s) permet(tent) de distinguer une anémie par carence martiale d'une anémie inflammatoire ?

A VGM.
B Dosage de la Ferritine.
C Dosage de la CRP.
D Numération des plaquettes sanguines.
E Numération des réticulocytes.

QRM 104

Quelle(s) est (sont) la(les) réponse(s) exacte(s) concernant le VGM ?

A Le VGM est le volume granuleux moyen.
B Le VGM correspond au ratio hématocrite sur nombre de globules rouges.
C Le VGM correspond au ratio hémoglobine sur nombre de globules rouges.
D Le VGM est physiologiquement augmenté chez le nouveau-né.
E Le VGM est stable pour in individu donné tout au long de sa vie en situation physiologique.

QRM 105

Quelle(s) est (sont) la(les) réponse(s) exacte(s) concernant un mégaloblaste ?

A Un mégaloblaste est une hématie très macrocytaire.
B Un mégaloblaste est un érythroblaste présent dans le sang.
C Un mégaloblaste est un érythroblaste avec asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique.
D Un mégaloblaste est un myéloblaste anormal.
E Un mégaloblaste est un leucoblaste.

QRM 106

Au cours d'une anémie par carence en vitamine B12, il est habituel de trouver à l'hémogramme :

A Une neutropénie.
B Une thrombopénie.
C Une augmentation du VGM.
D Une augmentation de la TGMH (teneur globulaire moyenne en hémoglobine).
E Une augmentation de la CCMH (concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine).

QRM 107

Parmi les paramètres érythrocytaires suivants, le(s) quel(s)sont les plus utiles en clinique ?

A Le diamètre globulaire moyen.
B La surface du globule rouge.
C Le volume globulaire moyen.
D La concentration d'hémoglobine.
E La concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine.

QRM 108

L'hémogramme d'un sujet de 51 ans montre les résultats suivants : GR : 5,2 T/L – Hb : 15,3 g/dl – leucocytes : 50 g/l – PNN : 2 % – PNE : 0 % – PNB : 0 % – lymphocytes : 96 % – monocytes : 2 % – plaquettes : 330 g/l. Vous interprétez les résultats, quelle est la bonne réponse ?

A Hyperlymphocytose.
B Inversion de la formule leucocytaire.
C Agranulocytose.
D Monocytoses.
E Thrombocytose.

QRM 109

L'hémogramme d'un sujet de 40 ans montre les résultats suivants : leucocytes : 12 g/l – PNN/ 57 % – PNE/ 15 % – PNB : 0 % – lymphocytes : 25 % – monocytes : 3 %. Vous interprétez les résultats, quelle(s) sont la(les) bonne(s) réponse(s) ?

A Neutropénie.
B Polynucléose neutrophile.
C Hyperéosinophilie.
D Hyperlymphocytose.
E Hyperleucocytose.

QRM 110

Parmi les paramètres biologiques suivants, quel(s) est (sont) celui (ceux) qui ne permet(tent) pas la caractérisation d'une anémie ?

A L'hématocrite.
B Le volume globulaire moyen.
C La concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine.
D Le nombre de réticulocytes.
E Le nombre de globules rouges.

QRM 111

Ce bilan est réalisé chez un homme de 42 ans : GR : 4,13 T/L – Hb : 9,2 g/dl – Hte : 30,9 % – VGM : 75 fl – CCMH : 29,8 %.
Quelle(s) est (sont) la(les) caractéristique(s) de cette anémie ?

A Macrocytaire.
B Normocytaire.
C Microcytaire.
D Normochrome.
E Hypochrome.

QRM 112

Parmi les propositions suivantes, indiquez lesquelles sont exactes concernant les réticulocytes ?

A S'interprètent toujours en fonction de l'hémoglobine.
B Sont des globules rouges immatures
C Sont riches en acides ribonucléiques.
D Font partie de l'hémogramme.
E Augmentent immédiatement après une hémorragie aiguë.

QRM 113

L'hémogramme d'une femme atteinte d'anémie de Biermer comporte les résultats suivants : hématies : 1,8 T/l – hémoglobine : 7,7 g/dl – hématocrite : 23 % – VGM : 128 fl – CCMH : 33 g/dl – réticulocytes 35 g/l.
Vous interprétez les résultats, quel est le type de l'anémie ?

A Normochrome, macrocytaire, régénérative.
B Normochrome, normocytaire, arégénérative.
C Hypochrome, microcytaire, arégénérative.
D Normochrome, macrocytaire, arégénérative.
E Hypochrome, macrocytaire, régénérative.

QRM 114

L'hémogramme s'interprète en fonction de quels critères ?

A Sexe.
B Âge.
C Origine géographique.
D De l'activité physique.
E De la présence ou non d'une grossesse chez les femmes en âge de procréer.

QRM 115

Il est exact qu'une myélémie se définit par :

A Un nombre augmenté de polynucléaires neutrophiles.
B Un nombre augmenté de lymphocytes.
C Des précurseurs géants dans le sang circulant.
D Des précurseurs granuleux dans le sang circulant.
E S'observe physiologiquement la première semaine de vie.

QRM 116

Une myélémie se rencontre dans les situations suivantes sauf une, laquelle ?

A Une infection bactérienne.
B Une aplasie médullaire.
C La phase de régénération médullaire postchimiothérapie.
D Après une hémorragie aiguë.
E Au cours d'une hémolyse chronique.

QRM 117

À quels états suivants, la polynucléose physiologique correspond-elle ?

A Un effort physique important.
B Un tabagisme important.
C Le nouveau-né.
D Après le repas.
E La prise de corticoïdes.

QRM 118

Il est exact que la neutropénie peut :

A Être physiologique chez les patients d'origine africaine.
B Peut être grave et nécessiter une prise en charge en urgence $< 0,5 \times 10^9$/L.
C Peut correspondre à une margination excessive des polynucléaires neutrophiles.
D Peut correspondre à une démargination excessive des polynucléaires neutrophiles.
E Une neutropénie profonde fait courir un risque de choc septique

QRM 119

Il est exact qu'une thrombopénie :

A Se définit à partir d'une numération plaquettaire $< 150 \times 10^9$/L.
B Se définit à partir d'une numération plaquettaire $< 50 \times 10^9$/L.
C Peut être liée à une agglutination à l'anticoagulant EDTA.
D Peut entraîner un syndrome hémorragique.
E Raccourcit le temps d'occlusion plaquettaire.

QRM 120

Quelles sont les propositions exactes concernant les anémies mégaloblastiques ?

A Elles sont classiquement hypochromes.
B Elles sont classiquement macrocytaires.
C Elles sont secondaires à des défauts de synthèse de l'hémoglobine.
D La maladie de Biermer est liée à une gastrite auto-immune entraînant une carence en vitamine B12 par déficit de synthèse du facteur intrinsèque.
E Les réserves hépatiques de vitamine B12 sont limitées de 4 à 5 mois.

QRM 121

Quelles sont les propositions exactes concernant l'anémie par carence martiale ?

A Elle est secondaire à un déficit de synthèse de l'hémoglobine dans l'érythroblaste.
B Elle est microcytaire.
C Elle est hypochrome.
D Une diminution du taux de ferritine est suffisante pour l'affirmer.
E C'est une anémie régénérative.

QRM 122

Parmi les propositions suivantes, concernant la drépanocytose, la(les)quelle(s) est(sont) exacte(s) ?

A Il s'agit d'une anomalie quantitative de la synthèse de l'hémoglobine.
B Elle est secondaire à une mutation ponctuelle du gène codant pour la chaîne de globine bêta.
C Elle est de transmission autosomique dominante.
D Elle induit une polymérisation de l'hémoglobine en situation hypoxique.
E Elle est, dans sa forme homozygote SS, classiquement responsable d'une anémie hémolytique normocytaire régénérative.

QRM 123

Parmi les propositions suivantes, concernant le syndrome thalassémique, la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

A Les alpha-thalassémies ne s'expriment jamais en période néonatale.
B L'hémoglobinose H est secondaire à la perte d'expression des quatre gènes alpha.
C L'hémoglobinose H induit une anémie hémolytique microcytaire et hypochrome.
D La bêta-thalassémie se transmet le plus souvent sur un mode autosomique récessif.
E La bêta-thalassémie hétérozygote induit le plus souvent un tableau de pseudo-polyglobulie microcytaire.

QRM 124

Parmi les étiologies suivantes, la(les)quelle(s) est (sont) responsable(s) d'hémolyse intratissulaire chronique ?

A Le déficit en G6PD.
B La sphérocytose héréditaire.
C Le déficit en pyruvate kinase.
D La mégaloblastose carentielle.
E Le trait drépanocytaire AS.

QRM 125

Parmi les propositions suivantes, concernant le déficit en G6PD, la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

A Il est transmis sur un mode lié à l'X.
B Il est lié à un déficit de défense du globule rouge vis-à-vis d'un stress oxydatif.
C Il est responsable d'anémie hémolytique à prédominance splénique.
D Il est responsable du favisme.
E Il touche 400 millions de personnes dans le monde.

QRM 126

Parmi les propositions suivantes, concernant la sphérocytose héréditaire, la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

A Il s'agit d'une anomalie de la membrane du globule rouge.
B Il s'agit d'une anomalie de l'hémoglobine.
C Elle est de transmission dominante dans 75 % des cas.
D Elle expose le patient au risque d'érythroblastopénie virale.
E Elle expose le patient au risque de crises vaso-occlusives.

QRM 127

Les deux premiers examens à réaliser dans l'exploration d'une anémie hémolytique sont :

A L'analyse cytologique du frottis sanguin.
B L'étude ektacytométrique.
C Le test de Coombs direct.
D L'électrophorèse de l'hémoglobine.
E Les dosages de pyruvate kinase et de G6PD.

QRM 128

Il est exact que la leucémie myéloïde chronique :

A Fait partie des syndromes myéloprolifératifs.
B Fait partie des syndromes lymphoprolifératifs.
C Est associée à la translocation t(9 ; 22).
D Est associée à l'expression d'un transcrit BCR-ABL.
E Est une maladie de la cellule souche hématopoïétique.

QRM 129

Il est exact que les inhibiteurs de tyrosine kinase :

A Ont pour chef de file l'imatinib.
B Agissent comme des compétiteurs de l'ATP.
C Sont utilisés dans la leucémie myéloïde chronique.
D Ont révolutionné le pronostic de la leucémie myéloïde chronique.
E N'ont pas d'autres indications hors la leucémie myéloïde chronique.

QRM 130

Il est exact que la polyglobulie :

A Est définie par une élévation de l'hématocrite.
B Est définie par une augmentation la masse sanguine.
C Est associée à une baisse de l'EPO lorsqu'elle est primitive.
D Peut évoluer vers la myélofibrose.
E Est primitive si la mutation V617F de JAK2 est retrouvée.

QRM 131

Il est exact que la thrombocytémie essentielle :
A Est toujours associée à la mutation V617F de JAK2.
B Peut être associée à une mutation du gène de la calréticuline (CALR).
C Touche plus les femmes que les hommes.
D Nécessite systématiquement un traitement.
E Est associée à un risque accru de saignements ou de thromboses.

QRM 132

Il est exact que la splénomégalie myéloïde :
A Est associée à une myélofibrose.
B Peut compliquer une thrombocytémie essentielle.
C Peut survenir de novo.
D Finit par induire un état cachectique.
E Est améliorée par les inhibiteurs de JAK2.

QCM 133

Dans le lymphome de Hodgkin, il est exact qu'on considère qu'un malade a une atteinte de stade III dans la classification d'Ann Arbor :
A Lorsque l'hyperéosinophilie est majeure.
B En présence dans les ganglions de nombreuses cellules de Sternberg avec déplétion lymphocytaire.
C En présence d'une sclérose nodulaire.
D Lorsque le phénotype des cellules tumorales est T.
E S'il existe une atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme.

QCM 134

Au cours d'un lymphome, il est exact que les tableaux ou types suivants constituent des urgences :
A Stade III de la classification d'Ann Arbor.
B Syndrome cave supérieur.
C Compression médullaire.
D Lymphome folliculaire.
E Masse abdominale rapidement progressive.

QCM 135

Il est exact que les lymphomes folliculaires :
A Atteignent avec prédilection l'enfant.
B Sont des lymphomes de haute malignité.
C S'accompagnent fréquemment d'une localisation médullaire.
D Sont des proliférations lymphoïdes B.
E Guérissent sous chimiothérapie dans plus de la moitié des cas.

QCM 136

Il est exact qu'une hyperéosinophilie sanguine est définie par des polynucléaires éosinophiles sanguins supérieurs à :
A 5 % des cellules de la formule leucocytaire.
B 20 % des cellules de la formule leucocytaire.
C 0,5 giga/l.
D 1,5 giga/l.
E 5 giga/l.

QCM 137

Il est exact que les amyloses AA :
A Sont une complication habituelle des hépatites virales chroniques.
B Ont une présentation souvent rénale.
C Peuvent compliquer les fièvres méditerranéennes familiales.
D Sont souvent responsables d'hypotension orthostatique.
E Peuvent conduire à l'insuffisance rénale terminale nécessitant la dialyse.

QCM 138

Il est exact que les amyloses AL systémiques peuvent s'accompagner d'atteintes :
A Neurologiques.
B Cérébrales.
C Musculaires.
D Cutanées.
E Pulmonaires.

QCM 139

Dans les amyloses AL, il est exact que :
A L'atteinte rénale est rare.
B Le rouge Congo est la seule coloration spécifique des dépôts amyloïdes.
C L'atteinte cardiaque est une cardiopathie restrictive.
D Le syndrome du canal carpien est fréquent.
E L'atteinte neurologique peut être responsable d'une hypotension orthostatique.

Réponses

QRM 1
Réponses exactes : A, C, E

QRM 2
Réponses exactes : A, C

QRM 3
Réponse exacte : C

QRM 4
Réponses exactes : B, C

QRM 5
Réponse exacte : B

QRM 6
Réponse exacte : D

QRM 7
Réponses exactes : B, C, D

QRM 8
Réponses exactes : A, B, E

QRM 9
Réponse exacte : B

QRM 10
Réponses exactes : C, E

QRM 11
Réponses exactes : A, B, C, D

QRM 12
Réponse exacte : D

QRM 13
Réponses exactes : B, C, D

QRM 14
Réponse exacte : D

QRM 15
Réponses exactes : A, B, C, D, E

QRM 16
Réponses exactes : C, D, E

QRM 17
Réponse exacte : B

QRM 18
Réponses exactes : B, C

QRM 19
Réponses exactes : A, E

QRM 20
Réponses exactes : A, B, C, D, E

QRM 21
Réponse exacte : A

QRM 22
Réponse exacte : E

QRM 23
Réponses exactes : D, E

QRM 24
Réponses exactes : C, D

QRM 25
Réponses exactes : A, B, E

QRM 26
Réponses exactes : A, B, C, D

QRM 27
Réponses exactes : D, E

QRM 28
Réponse exacte : E

QRM 29
Réponses exactes : A, B, C, D, E

QRM 30
Réponses exactes : A, B, C, D, E

QRM 31
Réponses exactes : A, B, C, D, E

QRM 32
Réponses exactes : A, C, D, E

QRM 33
Réponses exactes : A, E

QRM 34
Réponses exactes : A, D

QRM 35
Réponses exactes : A, C, D

QRM 36
Réponses exactes : A, B, D

QRM 37
Réponses exactes : B, D, E

QRM 38
Réponses exactes : C, D, E

QRM 39
Réponses exactes : A, B, C, D, E

QRM 40
Réponses exactes : A, B, D, E

QRM 41
Réponses exactes : A, B, C, D

QRM 42
Réponses exactes : B, C

QRM 43
Réponses exactes : B, D

QRM 44
Réponses exactes : A, C, D

QRM 45
Réponses exactes : B, E

QRM 46
Réponses exactes : B, D, E

QRM 47
Réponses exactes : A, B, D

QRM 48
Réponses exactes : B, E

QRM 49
Réponses exactes : A, B, C, D, E

QRM 50
Réponses exactes : C, D

QRM 51
Réponses exactes : A, B, C, E

QRM 52
Réponses exactes : A, B, C

QRM 53
Réponses exactes : A, B, D

QRM 54
Réponses exactes : B, C, D

QRM 55
Réponses exactes : A, B, E

QRM 56
Réponses exactes : A, E

QRM 57
Réponses exactes : A, B, C, E

QRM 58
Réponses exactes : B, D, E

QRM 59
Réponses exactes : A, D

QRM 60
Réponses exactes : B, C, E

QRM 61
Réponse exacte : B

QRM 62
Réponses exactes : C, D

QRM 63
Réponses exactes : A, D

QRM 64
Réponses exactes : A, B, D

QRM 65
Réponses exactes : B, C, D

QRM 66
Réponses exactes : A, C

QRM 67
Réponses exactes : A, B, C

QRM 68
Réponse exacte : B

QRM 69
Réponse exacte : D

QRM 70
Réponses exactes : A, C

QRM 71
Réponse exacte : D

QRM 72
Réponse exacte : C

QRM 73
Réponses exactes : A, C, D

QRM 74
Réponses exactes : A, B, D

QRM 75
Réponses exactes : A, C, E

QRM 76
Réponses exactes : A, C, E

QRM 77
Réponses exactes : A, C, D

QRM 78
Réponses exactes : A, C

QRM 79
Réponses exactes : B, D

QRM 80
Réponses exactes : A, C

QRM 81
Réponse exacte : A

QRM 82
Réponse exacte : B

QRM 83
Réponses exactes : B, C, D

QRM 84
Réponse exacte : C

QRM 85
Réponse exacte : B

QRM 86
Réponse exacte : B

QRM 87
Réponse exacte : A

QRM 88
Réponse exacte : D

QRM 89
Réponse exacte : D

QRM 90
Réponse exacte : E

QRM 91
Réponse exacte : C

QRM 92
Réponses exactes : A, B, C, E

QRM 93
Réponses exactes : B, C, D, E

QRM 94
Réponses exactes : B, C, D

QRM 95
Réponses exactes : B, C, E

QRM 96
Réponse exacte : C

QRM 97
Réponse exacte : D

QRM 98
Réponses exactes : A, D

QRM 99
Réponses exactes : A, B, D, E

QRM 100
Réponses exactes : A, B, C, E

QRM 101
Réponses exactes : A, B, C, D, E

QRM 102
Réponses exactes : A, D, E

QRM 103
Réponses exactes : B, C

QRM 104
Réponses exactes : B, D, E

QRM 105
Réponse exacte : C

QRM 106
Réponses exactes : A, B, C

QRM 107
Réponses exactes : C, D, E

QRM 108
Réponse exacte : A

QRM 109
Réponses exactes : C, E

QRM 110
Réponses exactes : A, E

QRM 111
Réponses exactes : C, E

QRM 112
Réponses exactes : A, B, C

QRM 113
Réponse exacte : D

QRM 114
Réponses exactes : A, B, C, D, E

QRM 115
Réponses exactes : D, E

QRM 116
Réponse exacte : B

QRM 117
Réponses exactes : A, C, D

QRM 118
Réponses exactes : A, B, C, E.

QRM 119
Réponses exactes : A, C, D

QRM 120
Réponses exactes : B, D

QRM 121
Réponses exactes : A, B, C, D

QRM 122
Réponses exactes : B, D, E

QRM 123
Réponses exactes : C, D, E

QRM 124
Réponses exactes : B, C

QRM 125
Réponses exactes : A, B, D, E

QRM 126
Réponses exactes : A, C, D

QRM 127
Réponses exactes : A, C

QRM 128
Réponses exactes : A, C, D, E

QRM 129
Réponses exactes : A, B, C, D

QRM 130
Réponses exactes : B, C, D, E

QRM 131
Réponses exactes : B, E

QRM 132
Réponses exactes : A, B, C, D, E

QCM 133
Réponse exacte : E

QCM 134
Réponses exactes : B, C, E

QCM 135
Réponses exactes : C, D

QCM 136
Réponses exactes : C

QCM 137
Réponses exactes : B, C, E

QCM 138
Réponses exactes : A, C, D, E

QCM 139
Réponses exactes : B, C, D, E

Index

5-fluoro-uracile, 12

A

Accidents
– ABO, 297, 305
– bactériens, 305
– difficiles, 297
– immunologiques de la transfusion, 297
Acénocoumarol, 269
Acétylation des histones, 226
Achlorhydrie, 62
Acide
– folique, 11, 32, 63–64
– méthylmalonique, 13
– tout trans-rétinoïque (ATRA), 75, 216
– zolédronique, 137–138
Actine, 13
ADAMTS13, 196, 234
Adénopathies, 26–27, 68, 151, 177
Adipocytes, 6, 23–24
ADN, 9, 11, 13, 60–61
– méthylation de l'–, 226
Agence régionale de santé (ARS), 285
Agranulocytose
– médicamenteuse, 111, 117
AINS, 51, 138, 190
AKT, 222
Ala-synthétase, 15
Albumine, 130, 135
Alcoolisme, 54, 86
Alkéran®, 137
Alkylants, 60, 67, 82, 136
Allaitement, 11
Allergie, 19–20, 64, 186–187
– médicamenteuse, 175
Alloanticorps, 285
Allogreffe, 77–78, 88, 97, 209, 213–215, 227, 309
Allo-immunisation
– maternofœtale, 197, 286, 304
Amygdales, 5
Amylose, 136
– AA, 142
– AL, 142
– cardiaque, 150
– héréditaire, 143
– par dépôts de transthyrétine, 141
Analogue des purines, 125
Anémie, 27, 39, 45, 68, 81–83, 113, 121, 178, 306
– arégénérative, 48–50, 61, 128
– hémolytique auto-immune, 57, 171
– macrocytaire, 10, 37, 181
– microcytaire, 10, 36, 50
– normocytaire, 37, 65
– réfractaire, 86
– régénérative, 48
– sidéroblastique, 54
Angine, 75, 155
– érythématopultacée, 171
– pseudomembraneuse, 181
– ulcéro-nécrotique, 32, 68, 113, 171
Ankyrine, 13
Anomalies
– chromosomiques, 124, 135
– cytogénétiques, 73–74
Antibiothérapie, 112, 115, 117, 137
Anticoagulants, 46, 104, 238, 247, 249, 263, 275
– oraux directs, 271
Anticorps
– anti-CD30, 220
– anti-CMV, 172
– anti-estomac, 62
– anti-facteur VIII, 254
– anti-kappa, 143
– anti-lambda, 143
– anti-SAA, 143
– anti-transthyrétine, 143
– fluorescents, 24
– monoclonaux, 125
Antigènes
– CD, 24–25, 121
– HLA, 21, 296
– HPA, 296
– paternels, 198
– présentation des –, 20
– privés, 294
– publics, 294
Anti-IIa, 263
Antiplasmine, 239
Antithrombine, 271
Antithyroïdiens, 114
Anti-Xa, 263, 267, 271
Aphérèse, 283, 290
Apixaban, 271
Aplasie médullaire, 23, 28, 49, 55, 77, 82, 86, 111–112, 116
Apoptose, 8, 81
Arixtra®, 263
Aspergillose invasive, 116
Aspirine, 190
Asplénie, 59, 183
Asthme, 186, 188–190
ASXL1, 87
Ataxie-télangiectasie, 67
ATP, 16
Autoanticorps antiérythrocytaire, 121

Autogreffe, 78, 82, 137, 209, 211, 214–215
Automates, 22
Autorenouvellement, 6
Azacytidine, 88, 227

B

B2-microglobuline, 130, 135
Bactéricidie, 18
Barrière hématoencéphalique, 17
BCR, 222
BCR-ABL, 76, 93
Benzène, 81–82
BFU-E, 6, 9
Bilan
– d'hémolyse, 63, 184
– d'hémostase, 239
– de thrombose, 261
– hépatique, 60, 177
– inflammatoire, 184
– martial, 48, 52, 102
– prétransfusionnel, 308
Bilirubine, 17, 56, 62, 181
Biologie
– moléculaire, 26, 67, 155, 242
– transfusionnelle, 285
Biopsie
– ganglionnaire, 154–155
– ostéomédullaire, 4, 55, 113, 182
Biphosphonates, 137–138
Blackfan-Diamond (maladie de –), 55
Blastes, 6, 22–24, 26–27, 41, 67, 69, 83–84, 96, 182
Blocage de maturation, 113
Bonnes pratiques, 289
Bortezomib, 137, 224
Bosutinib, 220
Bulles hémorragiques, 194
Burkitt (lymphome de –), 68

C

Calcémie, 130, 135
CALR, 106, 108
Cancer(s)
– dans un territoire de drainage, 154
– gastrique, 178
– hyperéosinophilie, 187
– secondaire, 134
– solide, 28, 86, 102, 116, 186
Candidose, 116
Capacité totale de fixation, 11
Cardiomégalie, 150
Carence(s)
– en folates, 28
– en vitamine B12, 28
– martiale, 10, 28
– vitaminiques, 23
Carfilzomib, 137
Caryotype, 26, 73, 75, 83–84, 87, 155
CD14, 25
CD15s, 25
CD16, 21
CD19, 21, 25, 121
CD2, 21
CD20, 21, 25, 121, 218
CD23, 121
CD235a (glycophorine A), 25
CD3, 21, 25
CD30, 220
CD34, 6, 21, 25, 210, 212
CD38, 6
CD4, 21
CD41a (GPIIbIIIa), 25
CD5, 121
CD56, 21
CD61a, 25
CD7, 21
CD8, 21, 170
Cellules
– anormales, 113
– CD34 + CD38–, 6
– de Sternberg, 154
– dendritiques, 5, 20
– endothéliales, 18, 23, 234
– lymphomateuses, 22, 26, 55, 154
– métastatiques, 23, 26, 55
– présentatrices d'antigènes, 20
– souches
– – hématopoïétiques, 6, 7, 28, 81
– – – greffe, 25, 77, 126, 137, 209, 292, 309
– – mésenchymateuses, 6
– – périphériques, 6
– stromales, 4
Centre de transfusion sanguine des Armées, 283
Centre germinatif, 5
CFU-E, 9
CFU-G, 6, 18
CFU-GEMM, 9, 18
CFU-GM, 20
CFU-M, 6, 20
CFU-Meg, 6
Chaînes légères, 128–129, 144
Charpente médullaire, 24
Chimiotactisme, 18
Chimiothérapie, 6, 67, 76, 81–82, 88, 111–112
Chromosome
– 11, 15
– 16, 15, 74
– 22, 27, 93
– 5, 76, 82, 84, 87
– 7, 76, 82, 84
– 8, 84
– 9, 27, 93
– cytogénétique, 25
– Philadelphie, 26–27, 74, 77, 93, 220
– X, 59, 255
Churg et Strauss (maladie de –), 206
Cirrhose, 60
CIVD, 68, 74, 198

Classification
– de Ann Arbor, 160
– de Durie et Salmon, 133
– des leucémies aiguës, 73
– des syndromes myélodysplasiques, 86
– des syndromes myéloprolifératifs, 91
– franco-américano-britannique (FAB), 73
– OMS 2016, 29, 74, 86
CMV, 169–170, 172, 196–198, 214, 287, 289–290
Coagulation, 130, 233
– intravasculaire disséminée
– – Voir CIVD, 68
Coagulopathie, 250
Cobalamines, 13
Coloration
– de May-Grünwald et Giemsa, 22
– de Perls, 10, 24, 84
Compatibilité des concentrés de GR, 288
Complément, 18, 218
Complications de la transfusion sanguine, 292
Compression médullaire, 128, 138
Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH), 22, 31, 34, 49
Concentrés
– de globules rouges, 283
– de plaquettes, 283
Connectivites, 40, 206
Conseil transfusionnel, 291
Conservation, 289
Contre-indications
– aux AOD, 272
– aux AVK, 270
– aux héparines, 265
Contrôle de la qualité des produits, 284
Coombs direct, 57, 181–182
Cordons de Billroth, 6
Corps
– d'Auer, 69
– de Howell-Jolly, 9, 146, 177, 183
Corticoïdes, 19, 77, 124, 137
Cortisolémie, 55
Coumadine®, 269
CRAB
– critères, 133
Créatinine, 130, 135
Crohn (maladie de –), 63, 191
Cross-match, 290
CRP, 54, 181
Cryoglobuline, 128, 134
CSH
– Voir Cellules souches hématopoïétiques, 6
Cubuline, 13
CXCL12, 210
CXCR4, 211
Cyclophosphamide, 137, 214
Cytochromes, 10
Cytogénétique, 25, 67, 76, 130
Cytokines, 20, 185, 217
– syndrome de relargage des –, 218
Cytomégalovirus
– Voir CMV, 169
Cytométrie en flux, 21, 69, 74
Cytopénie, 27–28, 81, 83, 116, 120, 181
Cytoponction, 154, 182
Cytosquelette, 13, 16
Cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (ADCC), 218
Cytotoxiques, 21

D

Dabigatran, 271
Dacryocytes, 182
Dalteparine, 265
Danaparoïde de sodium, 264
Dasatinib, 96, 220
Déclaration des incidents transfusionnels, 305
Déficit
– de la GPIb-IX, 203
– en antithrombine, 261
– en facteur IX, 255
– en facteur VII, 247
– en facteur VIII, 246, 254–256
– en facteur Willebrand, 248
– en facteur X, 147, 206
– en facteur XI, 246
– en facteur XII, 235, 264
– en G6PD, 26, 30, 59
– en pyruvate kinase, 30
– en TFPI, 238
– en vitamine B12, 37
– en vitamine B6, 15, 54
– immunitaire, 67, 190, 308
– immunitaire relié à l'Xq25, 171
Délétion, 25, 73
– del(11q22.3), 124
– del(17p), 135
– del(5q), 84, 86, 226
Déleucocytation, 286
Délivrance, 285, 309
Dengue, 174, 287
Dépôts de sang, 285
– d'urgence vitale, 288
Dermatoses, 20, 186
Diapédèse, 18
Différenciation, 27, 67
Diphosphoglycérate (2,3-DPG), 14
Distribution, 284
DMT1, 10
DNMT, 227
Dons, 283
Dosage
– des folates, 13
– sérique de la vitamine B12, 13
Dossier transfusionnel, 292
Douleurs osseuses, 68, 127, 138
Drépanocytes, 59
Drépanocytoses, 30, 183
DRESS, 174, 190
Dysérythropoïèse, 83
Dysglobulinémie
– monoclonale, 46, 135

Dysgranulopoïèse, 83
Dysmégacaryopoïèse, 83
Dysmyélopoïèse, 49, 83, 89

E

EBV
– Voir Virus d'Epstein-Barr, 155
Ecchymoses, 32, 147
Echographie abdominale, 179
Ecrouelle, 154
EDTA, 22, 31, 194
Effets indésirables graves, 306
Ehlers-Danlos (maladie d'–), 203
Électrophorèse
– de l'hémoglobine, 59
– des protéines sériques, 121, 127
– des protéines urinaires, 150
Eliquis®, 271
Embden-Meyerhof (voie d'–), 16
Embolie pulmonaire, 259
Endoxan®, 137
Enoxaparine, 265
Enquêtes d'hémovigilance, 305
Eosinophilie, 185
Epine iliaque, 22–23
Erythroblastes, 10, 23, 83, 113
– basophiles, 9
Erythroblastopénie, 49
Erythrocytes, 7, 59, 182, 196
– anomalies, 101
– érythropoïèse, 9
– hémogramme, 34
– hémolyse, 49
– rate, 183
Erythrocytose, 97
Erythromyélémie, 38, 57, 182
Erythropoïèse, 8
Erythropoïétine (EPO), 7, 85, 88, 98, 128, 137
Estérases, 24
Établissement français du sang, 283
Evénement indésirable
– donneur, 306
– receveur, 306
Evérolimus, 223

F

Fabry (maladie de –), 144
Facteur(s)
– 4 plaquettaire, 279
– de croissance hématopoïétiques, 7, 116
– II, 235
– intrinsèque, 13, 62
– IX, 238, 247, 284
– tissulaire, 235–236, 251
– V, 235
– VII, 235–236
– VIIa, 284
– VIII, 234–235, 246, 254, 284
– VLeiden, 243, 261
– X, 147
– XI, 238
– XII, 247
– XIII, 238
Fanconi (maladie de –), 67
Fas, 8
FasL, 8
Fausses thrombopénies, 194, 239
Fenêtre sérologique, 287
Fer, 9, 14, 28, 51, 84
– ferreux, 16
– ferrique, 16
– sérique, 11, 50
Ferritine, 10, 51, 85
Ferroportine, 10
FGFR1, 191
Fibrilles d'amylose AL, 144
Fibrinogène, 233
Fibrinolyse, 233
– aiguë primitive, 253
Fibroblastes, 23
Fiche de délivrance, 309
Fièvre, 112, 115, 152, 177, 180
Fièvre Q, 287
Fluindione, 269
Fluorescence in situ après hybridation (FISH), 25
Folates, 28, 63, 85
– sériques, 61
Follicules ganglionnaires
– primaires, 5
– secondaires, 5
Fondaparinux, 263, 265, 278
Formule
– d'Arneth, 17
– leucocytaire, 22, 31, 35
Fragmine®, 265, 267
Frottis sanguin, 6, 9, 22, 32, 57, 62, 107, 122, 146, 173, 240
– syndrome mononucléosique, 169
FY, 295

G

G6PD, 16, 26, 30, 59
Gamma-GT, 146, 181
Gammapathie monoclonale, 33, 143, 248
Ganglions lymphatiques, 5
Gastrine, 62
Gastro-entérite à éosinophiles, 191
GATA1, 7
G-CSF, 7, 116, 211, 284
Gène(s)
– *ABL*, 27, 93
– *BCR*, 27, 93
– c, 295
– *CALR*, 106, 108
– *d*, 295
– *D*, 295
– d'Ig, 21, 124
– de fusion, 93, 191, 220
– de la prothrombine, 243, 261

– des globines, 15
– *FIP1L1*, 191
– *GATA1*, 7
– *JAK2*, 26, 98
– MLL, 74
– *PDGFRA*, 191
– *PML*, 216
– *RARα*, 216
– *RAS*, 86
– suppresseurs de tumeurs, 227
– *TP53*, 86
Géodes, 131
Glanzmann (maladie de –), 203
Globine, 14
Globules rouges, 7, 22, 59, 182, 196
– anomalies, 101
– érythropoïèse, 9
– hémogramme, 34
– hémolyse, 49
– rate, 183
Glossite, 61
Glucose, 16
Glucose-6-phosphate déshydrogénase, 16
Glutathion, 16
Glutathion réductase, 16
Glycolyse intraérythrocytaire, 16, 30
Glycuronyl transférase, 17
GM-CSF, 7, 20, 284
GPIb, 240
GPIIb/IIIa, 25, 203, 234, 240
Grade, 306
Granulations
– azurophiles, 17, 20–21
– secondaires, 17
Greffe
– de cellules souches hématopoïétiques, 25, 126, 137, 209, 292, 309
– de sang de cordon, 77
Grossesse, 10–11, 38, 46, 51, 63, 172, 197, 296
– toxoplasmose, 173
Groupe(s) sanguin(s), 13
– plaquettaires, 296
GVH (greffon versus hôte), 190, 214, 289, 292
GVT (greffon versus tumeur), 209

H

Haptoglobine, 17, 56, 62, 181
HBPM, 278
HELLP syndrome, 196, 198
Helminthiases, 20, 189
Hématies, 7
– anomalies, 101
– en faucille, 59
– en lames, 196
– en larme, 182
– érythropoïèse, 9
– hémogramme, 34
– hémolyse, 49
– rate, 183
Hématocrite, 34, 36, 56, 99, 101, 104
Hématopoïèse, 6, 24, 27
Hème, 9, 14
Hème-synthétase, 15
Hémochromatose, 144, 310
– post-transfusionnelle, 88, 304
Hémoconcentration, 46
Hémocultures, 115
Hémodilution, 181
Hémoglobine, 9–10, 14, 30, 50, 88, 99, 306
– fœtale, 15
– Gowers, 15
– Portland, 15
– S, 59
Hémoglobinurie paroxystique nocturne, 82
Hémogramme, 27, 31, 48, 112
– syndrome mononucléosique, 169
Hémolyse, 16, 49, 181
– aiguë, 56, 59
– chronique, 56
– immunoallergique, 57
– intravasculaire, 17
– maladie hémolytique du nouveau-né, 17
– sphérocytose, 14
– tissulaire, 17
Hémorragie, 56, 112, 194, 233, 276
Hémosidérine, 10
Hémostase, 84, 233
Hémovigilance, 284
Hépatite B, 287
Hépatite C, 287
Hépatocytes, 10
Hépatomégalie, 68, 152, 177
Hépatopathie, 86, 181
Hepcidine, 10
Histamine, 20
Histiocytes, 23
Histones acétyl-transférases, 228
HLA, 21, 288, 290, 296
HNF, 268
Homocystéine, 13
HPA, 296
HTLV1, 68, 188–189
Hydroxyurée, 60
Hypercalcémie, 128, 138
Hyperdiploïdie, 76
Hyperéosinophilie, 185
Hyperleucocytose, 27, 69, 101
Hyperlymphocytose, 119, 122, 155
Hyperplaquettose, 27, 105, 146, 182
Hypersplénisme, 40, 55, 181
Hypertension portale, 177, 184
Hyperviscosité, 104, 128, 138
Hypochromie, 34, 50
Hypogammaglobulinémie, 121, 129
Hypotension orthostatique, 150
Hypoxie, 8, 47

I

Ibritumomab tiuxétan, 218
Ibrutinib, 222

Ictère, 32, 47, 56, 146, 171, 178, 184, 214
– nucléaire, 17
Idelalisib, 222
IL-3, 7, 19–20
IL-5, 7, 19–20, 185, 188–189
IL-6, 7
Ilots érythroblastiques, 8
Imagerie en résonance magnétique nucléaire, 131
Imatinib, 96, 191, 220–221
Imerslund (maladie d'–), 63
IMiD®, 137, 224
Immunité, 21
Immunoallergique, 111
Immunoconjugués, 218
Immunofixation, 128
Immunofluorescence, 114
Immunoglobuline(s), 124
– IgA, 129
– IgA sécrétoires, 21
– IgE, 20–21, 187
– IgG, 20, 129
– IgG opsonisantes, 21
– IgM, 129, 144, 177
– monoclonale, 127–128
– thérapeutiques, 284
Immunomodulateurs, 137
Immunophénotype, 21, 41, 60, 67, 155
Immunopoïèse, 21, 27
Imputabilité, 306
Inactivation de pathogènes, 286
Incident transfusionnel, 293
Index
– IPI, 135
Infection, 17, 27, 82, 136, 153, 155, 181
– bactérienne, 116
– virale, 86, 115, 197
Infection virale, 172
Inflammation, 20, 153, 177
Inhibiteur(s)
– de CXCR4, 211
– de HDAC, 215
– de la fibrinolyse, 239
– de topoisomérase, 67, 82
– de tyrosine kinase, 68, 76–77, 109, 215
– des facteurs de la coagulation, 235
– des microtubules, 220
– du protéasome, 137, 215
Innohep®, 267
INR (International Normalized Ratio), 269–271, 276
Insuffisance
– médullaire, 27, 68, 128
– rénale, 128, 134, 138
– thyroïdienne, 60
Interféron alpha, 105
Inv(16), 76
IPSS (International Prognosis Scoring System), 87

J

JAK2, 7, 92, 97, 106
– mutation V617F, 26, 98, 221

K

Kahler (maladie de –)
– Voir Myélome multiple, 127
Kaposi (maladie de –), 202
KEL, 286, 292, 295
Kimura (maladie de –), 191

L

LDH, 62, 125, 198
Lénalidomide, 87–88, 137, 139
Leucémides, 68, 181
Leucémie
– à plasmocytes, 128
– à tricholeucocytes, 182
– aiguë, 24–27, 55, 115, 155, 197
– – lymphoblastique, 67
– – myéloïde, 67, 81, 88
– – – secondaire, 82
– – promyélocytaire, 74–75
– aiguëlymphoblastique, 189
– chronique, 26
– lymphoïde chronique, 27, 41, 55, 119, 135, 155
– myéloïde chronique, 26, 76, 93
Leucocytes, 22
Leucopénie, 10, 69, 113, 178
Leucoréductions, 287
Leucostase, 68
Li-Fraumeni (syndrome de –), 67
LMMC, 87
Lovenox®, 265
Lupus, 155, 197
Lymphocytes, 20, 35, 113, 119
– B, 21
– matures, 21
– mémoires, 21
– NK, 21
– T, 21
Lymphome(s), 24, 26, 116, 155
– à grandes cellules, 166
– à petites cellules B, 164
– de Burkitt, 76, 157, 166
– de Hodgkin, 152, 157, 163, 180
– – anti-CD30, 220
– de la zone du manteau, 165
– de la zone marginale, 165
– de MALT gastrique, 165
– folliculaire, 164
– malin, 27, 55, 157
– malins non hodgkiniens, 135, 157
– non hodgkiniens, 122, 144, 180
Lymphopoïèse, 21, 27

M

Macroglobulinémie de Waldenström, 46
Macrophages, 8, 10, 20, 177
– spléniques, 9
Maladie
– cœliaque, 51, 63, 191
– d'Ehlers-Danlos, 203
– d'Imerslund, 63

– de Blackfan-Diamond, 55
– de Carrington, 187
– de Chagas, 287
– de Churg et Strauss, 206
– de Crohn, 63, 191
– de Fabry, 144
– de Fanconi, 67
– de Glanzmann, 203
– de Kahler
– – Voir Myélome multiple, 127
– *de Kaposi*, 202
– de Kimura, 191
– de May-Hegglin, 197
– de Minkowski-Chauffard, 14, 26, 30, 58
– de Nicolas et Favre, 154
– de Rendu-Osler, 202, 250
– de surcharge, 182
– de Vaquez, 27, 68, 97, 103, 109
– de Waldenström, 134, 144, 203
– de Wegener, 206
– de Willebrand, 203
– des griffes du chat, 153
– des inclusions cytomégaliques, 172
– du greffon contre l'hôte, 174, 212, 214
– hémolytique du nouveau-né, 17
– inflammatoire chronique, 86
– thromboembolique veineuse, 238, 260
MALT (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue), 5
Manchons lymphoïdes, 6
Manteau, 5
Margination, 39
Masse sanguine, 56, 99
Mastocytes, 20, 23
Matrice extracellulaire, 4
Matutes (score de –), 121
May-Hegglin (maladie de –), 197
M-CSF, 7, 20
Médicaments dérivés du sang, 283, 290
Mégacaryocytes, 21, 23, 83, 87, 113
Mégaloblastes, 23, 62
Mélanges de concentrés plaquettaires standard, 290
Melphalan, 137
Menstruations, 10
Métamyélocytes, 18, 23
Métastases, 24, 38, 49
Méthémoglobine, 16
Méthionine, 13
Méthotrexate, 12, 60, 63, 77, 82
Méthylation de l'ADN, 226
MGUS, 127, 135
Microvoltage, 150
Minkowski-Chauffard (maladie de –), 14, 26, 30, 58
MNI-test, 171
Moelle osseuse, 4, 27
Monoblaste, 20
Monocytes, 35, 83
Monocytopoïèse, 20
Monocytose, 87, 116
Mononucléose infectieuse, 155, 170, 181
Monosomie 7, 84
Monotypie, 121
Moschowitz (syndrome de –), 196
MTOR, 222
Mucopolysaccharides, 13
Mycose, 116
Myélémie, 38, 116
Myéloblastes, 18, 23, 113
Myélocytes, 23
Myélodysplasie, 22–23, 67, 75, 115, 197, 203, 215, 226, 248
Myélofibrose, 24, 28, 49, 55, 84, 86
Myélofibrose primitive, 27, 102, 108
Myélogramme, 6, 24, 42, 55
– agranulocytose, 113
Myélome multiple, 27, 55, 127
Myéloperoxydase, 17, 19, 24, 69
Myoglobine, 10

N

NADH, 16
NADPH, 16
Nadroparine, 267
Natural Killer, 21
Neutropénie, 39, 68–69, 83, 111, 115, 117
– retardée, 218
NFκB, 224
Niche hématopoïétique, 4, 6–8
Nilotinib, 96, 220
Numération
– des leucocytes, 31
– des plaquettes, 31
– des réticulocytes, 37, 48–49, 181
– NFS, 31

O

Œsophagite à éosinophiles, 191
Oncogène, 185, 188–189
Opsonisation, 18
Ordonnance, 308
Organes lymphoïdes, 20
– périphériques, 4, 21
Orgaran®, 264
Ostéoblastes, 6, 23, 210
Ostéoclastes, 23
Ostéoporose, 132
Oxydation, 16
Oxygène, 14, 306

P

P53, 86–87
PAI (Plasminogen Activator Inhibitor), 239
Pâleur, 47
Paludisme, 42, 57, 174, 287, 303
Pancytopénie, 10, 43, 111, 113, 117, 128, 171, 182–183
Parasitoses, 26, 186–187
Parvovirus B19, 55, 86, 287
PCR (Polymerase Chain Reaction), 26, 73, 172
PDGFRB, 191

Pentagastrine, 13
Périartérite noueuse, 206
Perls (coloration de –), 24, 84
Peroxydases, 10
PFA-100®, 240, 247
Phagocytose, 18, 20
Phase contact, 235
Phénotype étendu, 289
Phénotypés, 287, 289
Phospholipides, 13
PI3K, 222
Plaquettes, 7, 22, 31, 42, 233–234, 286
Plasma
– frais congelé, 283
– inactivé par solvant-détergent, 290
Plasmocytes, 21, 113, 127, 135
Plasmocytomes, 128
Plasmodium, 57, 303
Plerixafor, 212
PML-RARα, 216
Pneumocystis, 213
Polyadénopathie, 119, 152, 154
Polyangéite, 189
– microscopique, 206
Polyarthrite, 82
– rhumatoïde, 145, 150, 155
Polychondrite atrophiante, 82
Polyglobulie, 37
– primitive, 27
Polymorphisme 20210A du gène de la prothrombine, 243
Polyneuropathie, 134
Polynucléaires
– basophiles, 35
– éosinophiles, 35, 185
Polynucléose neutrophile, 35, 113, 116
Pomalidomide, 137
Pompes à sodium, 16
Ponatinib, 220
Ponction
– médullaire, 55
Pool
– circulant, 18
– érythroblastique, 10
– marginé, 18
Porphyrine, 14
Pradaxa®, 271
Précurseurs, 6, 27
Pré-éclampsie, 198
Prélèvement du sang et de ses composés, 284
Préparation des PSL, 284
Prévention des événements thrombotiques, 103, 108
Previscan®, 269
Produit
– actif, 289
– sanguin, 283
Progéniteurs, 24, 27
– clonogéniques, 25
– immatures, 6
Prolifération cellulaire, 27
Promonocyte, 20
Promotion du don, 285
Promyélocytes, 18, 23, 113
Protéasome, 224
Protéine
– bande 3, 14
– bande 4.1, 13
– C, 235, 238
– S, 235, 238
Protidémie, 128
Protocole transfusionnel, 309
Protoporphyrine, 14
Prurit, 186
– à l'eau, 101
Pseudopolyglobulie, 53
Pseudo-xanthome élastique, 203
Pulpe
– blanche, 6
– rouge, 6
Purpura, 181
– ecchymotique, 201
– fulminans, 204
– nécrotique, 201
– péri-oculaire, 147
– pétéchial, 32, 42, 193, 201, 205
– pétéchialdu voile du palais, 171
– thrombotique, 193
– thrombotiquethrombocytopénique, 196, 202
– transfusionnel, 198
– vibice, 201
Pus, 19
Pyruvate kinase, 16, 30

Q

Qualification biologique des dons, 284

R

Radiations ionisantes, 68
Radiologie, 131
Radiothérapie, 81, 133, 138
Rapamycine, 223
RARα, 216
Rate, 5–6, 177
Récepteur(s)
– CXCR4, 7, 210
– de cytokines, 221
– de l'EPO, 7, 102
– membranaires, 7, 222
– membranairesplaquettaires, 234
– RARα, 216
– TCR, 21
Recherche d'agglutinines irrégulières, 287
Rectocolite hémorragique, 191
Régénération médullaire, 11
Réglementation, 284
Relais héparine-antivitamine K, 271
Rendu-Osler (maladie de –), 202, 250
Réponse immunitaire, 20–21
Résistance à la PCa, 242
Responsabilité (transfusion), 309

Réticulocytes, 9, 33, 36, 48–49, 54, 56, 60, 62, 65, 125, 182
Revlimid®, 137
RH, 286, 290, 292, 295
Rhésus, 286, 295
Rhinite, 186
Rhumatisme inflammatoire, 145
Rituximab, 218
Rivaroxaban, 271
Romidepsine, 228
Rouge Congo, 142, 144, 206
Rubéole, 156, 174
Ruxolitinib, 109, 221

S

Sang
– dans les selles, 51
– de cordon, 213
Sarcoïdose, 144, 155, 180, 206
Saturnisme, 54
SCF, 7, 20
Schizocytes, 57, 198
Sclérose combinée de la moelle, 61
SDF1, 7
Sepsis, 68
Septicémie, 112
Sérotypes, 183
Shunt
– de Rapoport-Luebering, 14
– des pentoses, 16, 18
Sialomucine CD34, 6
Sidéroblastes, 24, 84, 86
Sidérophyline, 10
Signalement, 304
Sintrom®, 269
Sinus vasculaires, 4
Sirolimus, 223
Sous-commission à la sécurité transfusionnelle hospitalière, 294
Spectrine, 7, 13
Sphérocytose, 14, 58
Splénectomie, 9, 58, 183
Splénomégalie, 46, 58, 82, 87, 101, 119, 152, 177
– myéloïde, 27, 68, 102
– – Voir Myélofibrose primitive, 108
STAT5, 7, 221
Stercobiline, 17
Sternberg (cellules de –), 154
Sternum, 22
Surcharge ferrique, 87–88
Surveillance de la chaîne transfusionnelle, 287
Syndrome(s)
– 5q–, 86–87
– ATRA syndrome, 217
– d'activation macrophagique, 183
– de Budd-Chiari, 107
– de Kawasaki, 156
– de Li-Fraumeni, 67
– de Löffler, 190
– de Moschowitz, 196
– de Randall, 144
– de relargage de cytokines, 218
– de Richter, 125–126
– de Wiskott-Aldrich, 197
– HELLP, 198
– hémorragique, 68
– hyperéosinophilique, 187
– lymphoprolifératifs, 25, 27, 122, 182
– mononucléosique, 75, 169
– myélodysplasiques, 24, 26, 28, 37, 55, 68, 75, 81
– myélodysplasiques/myéloprolifératifs, 83
– myéloprolifératifs, 27, 38, 43, 182
– POEMS, 134
– thalassémiques, 59
– tumoral, 32, 55, 68, 119, 125
Système(s)
– ABO, 295
– HPA, 296
– Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS, 295

T

Temps
– d'occlusion plaquettaire, 240
– de Quick, 269
– de saignement, 240
Temsirolimus, 223
Tenase, 237
Territoires de drainage lymphatique, 153
Test(s)
– de Coombs direct, 57–58, 65, 121, 125, 171, 181
– de Schilling, 62
– MNI-test, 171
TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor), 238
Thalassémie, 15, 30
– majeure, 53
Thalidomide, 137
Thrombine, 236–237
Thrombocytémie essentielle, 27, 38, 68, 92, 95, 103, 105, 107, 109, 249
Thrombocytose, 101, 105
Thrombopathie, 83–84, 130
Thrombopénie, 23, 42, 69, 82–83, 113, 121, 178
– gestationnelle, 198
Thrombopoïétine, 7
Thrombose, 233
– veineuse profonde, 259
Thymocytes, 4
Thymome, 55
Thymus, 4, 21
Tissu
– adipeux, 24
– hématopoïétique, 24
– lymphoïde associé aux muqueuses (MALT), 5
Tositumomab, 218
Toxoplasme, 154
Toxoplasmose, 154, 173, 198
t-PA, 239
Traçabilité, 285, 305
Traitement
– anticoagulant, 51, 64
– martial, 51

TRALI (Transfusion-Related Acute Lung Injury), 296
Transcobalamines, 13
Transcrits de fusion, 26, 73
Transferrine, 10, 50, 52
Transformations, 286, 289
Transfusion, 52, 76, 88, 283, 299
Translocation, 25, 27, 73, 84
– t(11;14), 165
– t(14;18), 164
– t(15;17), 75–76, 216
– t(4;14), 135
– t(8;21), 76
– t(9;22), 26, 76, 93, 220
Travées osseuses, 4
Tricholeucocytes, 22, 182
Trisomie 21, 67, 82
Trisomie 8, 84
Trocart, 22
TSH, 55
Tumeur solide
– Voir Cancer solide, 186

U

u-PA, 239
Urgence
– dépôts d'urgence vitale (DUV), 288
– hémogramme, 32, 36
Urobiline, 17
Urokinase, 239
Urticaire, 186

V

Vaquez (maladie de –), 27, 68, 97, 103, 109
Vascularite, 82, 181, 186
Velcade®, 137
Vérification ultime prétransfusionnelle, 293
VIH, 86, 155, 172–173, 180, 189, 196–197, 256, 287, 289, 303
Viroatténuation, 290
Virus
– chikungunya, 287, 303
– CMV, 155, 170, 172
– d'Epstein-Barr, 68, 155, 170
– parvovirus B19, 86, 287
– VIH, 174
– *West Nile Virus*, 287, 303
Vitamine
– B12, 9, 13, 26, 28, 61, 64, 85
– B6, 9, 14, 54
– B9, 9, 26
– K, 235, 253
Vitesse de sédimentation, 99, 128, 153
Vitropression, 202
Voie
– d'Embden-Meyerhof, 16
– de signalisation, 222
Volume globulaire moyen (VGM), 22, 31, 34, 48

W

Waldenström (maladie de –), 134, 144, 203
Warfarine, 269
Wegener (maladie de –), 206
Willebrand (maladie de –), 203
Wiskott-Aldrich (syndrome de –), 197

X

Xanthome, 203
Xarelto®, 271
XLP (X-linked Lymphoproliferative syndrome), 171

Z

Zone
– corticale externe, 5
– médullaire, 5
– paracorticale, 5

Elsevier Masson S.A.S
65, rue Camille-Desmoulins,
92442 Issy-les-Moulineaux Cedex
Dépôt Légal : mai 2018

Composition : SPI Global, Pondichéry (Inde)

Imprimé en Italie par Printer Trento